

BEITRÄGE ZUR MORPHOLOGIE
UND PATHOGENESE DER
SOG. GYNÄKOMASTIE

Christiane Weissenborn

1972

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof.Dr.H.Bredt)

BEITRÄGE ZUR MORPHOLOGIE UND PATHOGENESE DER
SOG. GYNÄKOMASTIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von

Christiane WEISSENBORN
aus Schwerin

Mainz 1972

Fachbereichs-Dekan: Professor Dr. R. Wolf
Referent: Professor Dr. R. Bässler
Korreferent: Professor Dr. H. Bredt



INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	3
3. DIE GYNÄKOMASTIE	5
3.1. HÄUFIGKEIT	5
3.2. ALTERSVERTEILUNG	6
3.3. FREQUENZANSTIEG	11
3.4. GRÖSSE UND LOKALISATION	12
3.5. GYNÄKOMASTIE UND MAMMAKARZINOM	13
4. PATHOHISTOLOGIE DER GYNÄKOMASTIE	14
4.1. TYPEN	14
4.1.1. Tubuläre Gynäkomastie	15
4.1.2. Lobuläre Gynäkomastie	17
4.2. MESENCHYMALE ANTEILE	20
4.2.1. Stützgewebe mit hyaliner Fibrose	20
4.2.2. Mantelgewebe	22
4.2.3. Zellgehalt	24
4.2.4. Besondere Befunde	24
4.3. DAS EPITHEL	26
4.3.1. Das Epithel der Mamma virilis	26
4.3.2. Das Epithel der Gynäkomastie	26
1. Papilläre Proliferation	27
2. Sekretion	27
3. Atrophie	29
4.4. DIE FORM DER GÄNGE	30
4.4.1. Ektasie	30
4.4.2. Cystenbildung und Sekret	30
4.4.3. von Saar'sches eosinophiles Epithel bei der Gynäkomastie	31
5. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER GYNÄKOMASTIE	32
5.1. SOG. NEUGEBORENE-N-GYNÄKOMASTIE, ZUSTAND DER HEXENMILCHSEKRETION	32
5.2. PUBERTÄTS-GYNÄKOMASTIE	33
5.3. PHYSIOLOGISCHE VERGRÖSSERUNG DER MÄNNLICHEN BRUSTDRÜSE	34
5.4. INVOLUTIONS-GYNÄKOMASTIE IM KLIMAKTERIUM VIRILE	34

	<u>Seite</u>
5.5. GYNÄKOMASTIE BEI ENDOKRINOPATHIEN	36
5.5.1. Hoden-Tumoren	36
1. Chorionepitheliom	36
2. Interstitial-Zell-Tumor	37
3. Seminom	39
4. Sertoli-Zell-Tumor	39
5.5.2. Nebennierenrindentumor	39
5.5.3. Hyperthyreose und Hypothyreose	41
5.5.4. Hypogonadismus	41
1. Präpuberaler Hypogonadismus	41
2. Klinefelter-Syndrom	42
3. Lebercirrhose	43
4. Mangelernährung	44
5.5.5. Wiederauffütterungs-Gynäkomastie	46
5.5.6. Sekundäre Hodenatrophie	48
5.5.7. Hypophysentumor	49
5.6. GYNÄKOMASTIE BEI NICHT ENDOKRINEN ERKRANKUNGEN	50
5.6.1. Lepra	50
5.6.2. Bronchialkarzinom	51
5.6.3. Chronische Hämodialyse	52
5.6.4. Lungentuberkulose	52
5.6.5. Traumatische Paraplegie	53
5.7. MEDIKAMENTÖS INDUZIERT GYNÄKOMASTIE	54
5.7.1. Gynäkomastie bei der Therapie des Prostatakarzinoms	54
5.7.2. Östrogene	56
5.7.3. Androgene	60
5.7.4. Choriongonadotropin	60
5.7.5. Nebennierenrindenhormone	60
5.7.6. Digitalis	61
5.8. RÖNTGENBESTRAHLUNG UND GYNÄKOMASTIE	63
5.9. HEREDITÄRE GYNÄKOMASTIE	64
5.10. FAMILIÄRE GYNÄKOMASTIE	65
6. ZUSAMMENFASSUNG	66
7. LITERATURVERZEICHNIS	68

1. EINLEITUNG

Die Ausbildung einer vergrößerten Brustdrüse bei Knaben, Adoleszenten und Männern gilt seit alters her als ein auffälliges und besonderes Phänomen, das mit unterschiedlichen Formen der geschlechtlichen Differenzierung in Zusammenhang gebracht wurde. Mit zunehmender Kenntnis der endokrinen Regulationsstörungen und der Erkrankungen der Brustdrüse zeigte sich ein ätiologisches Spektrum der krankhaften Vergrößerung der Mamma virilis, dessen Vielfalt kaum übersehen werden kann. Im Gegensatz dazu verhält sich die Gynäkomastie morphologisch verhältnismäßig ausdrucksarm. Die häufigsten Merkmale dieser Makromastie sind Sprossungen des in der männlichen Brustdrüse tubulären Gangsystems und die Differenzierung eines lockeren zirkumtubulären Mesenchyms. Das heißt, daß die Gynäkomastie ein polyätiologisches Syndrom darstellt, dem pathologisch gesteigerte hormonale Wachstumsimpulse zugrunde liegen. Art und Stärke dieser Impulse sind in der Lage, das Feingewebssbild zu differenzieren, so daß histologisch die häufigste tubuläre Form von einem lobulären Typ unterschieden werden kann. Erst bei Vorliegen dieses lobulären Typs und besonders bei einer gleichzeitigen sekretorischen Aktivität des Epithels wäre der Terminus "Gynäkomastie" gerechtfertigt. Es ist jedoch die Regel geworden, jede Massenzunahme der männlichen Brustdrüse als Gynäkomastie zu bezeichnen, sogar solche Formen, die lediglich durch eine Vermehrung des subkutanen Fettgewebes zustandegekommen sind (sog. Pseudogynäkomastie).

Von der ersten Erwähnung des Symptoms bis heute fällt die Uneinheitlichkeit in der Terminologie auf.

Tab. 1: Übersicht über die Terminologie zur Gynäkomastie

AUTOR	JAHR	SYNONYMA
CONSTEN	1921	diffuse Fibromatose bzw. Mastitis pubescentium
BAILEY	1924	chronische interstitielle Mastitis oder diffuse fibromatöse Hyper- plasie
ANDREWS u. KAMPMEIER	1927	Mastitis chronica
SEMB	1928	Fibroadenomatosis mammae
DE CHOLNOKY	1935	Fibroadenom, chronische Mastitis
KOCH	1948	cirkumcanalikuläre Fibrose oder cirkumcanalikuläres Fibroadenom

BERTELS (1913) erklärt, die Gynäkomastie habe denselben Charakter wie die Mastitis chronica cystica der Frau.

In der Nachkriegszeit ist die Gynäkomastie häufig beschrieben und mit den Besonderheiten von Gefangenschaft und Ernährungslage in Zusammenhang gebracht worden. Auch wenn quantitativ diese Formen zurückgegangen sind, ist das Interesse an diesem Symptom nicht mehr erloschen, da kasuistische und systematische Studien die Zahl der Fälle mehr und mehr vergrößert haben. Jeder Fall von Gynäkomastie sollte bei der Vielzahl der Möglichkeiten unbedingt auf seine Pathogenese hin untersucht werden.

Neben morphologischen und histometrischen Untersuchungen an den geweblichen Bestandteilen der Gynäkomastie sollen in dieser Arbeit Aspekte der Ätiologie und der Pathogenese aufgezeigt werden. Im Vordergrund stehen deshalb aktuelle Gesichtspunkte der endo- und exogenen Hormonwirkung, der paraneoplastischen Symptome und der Heredität, die sich auf das ältere und neue Schrifttum stützen.

2. MATERIAL UND METHODEN

Den Untersuchungen liegt das Eingangsgut des Pathologischen Institutes der Universität Mainz in der Zeit von 1960 bis 1971 zugrunde. Unter den Probeexcisionen aus der Mamma virilis befanden sich 221 Fälle von Gynäkomastie.

Von den 221 Fällen von Gynäkomastie, im Folgenden Gyn. abgekürzt, konnten wegen fehlender Angaben nur 161 Fälle histologisch und statistisch beurteilt werden.

Das in Formalin fixierte Material wurde in Paraffin eingebettet und mit HE, van GIESON und PAS gefärbt.

Zur histologischen Auswertung der Präparate wurde das nachfolgende Schema (Abb. 1) entworfen.

Zu jedem der Histogramme wurde eine Kontingenztafel erstellt. Die in die Tafel eingehenden beiden Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes auf ihren Zusammenhang geprüft. Es werden jeweils der errechnete χ^2 -Quadrat-Wert, das Signifikanzniveau und die Anzahl der Freiheitsgrade mitgeteilt.

GYNÄKOMASTIE

Fall-Nr.:

J.-Nr.:

Alter:

Grösse:

Dauer:

1. Gangstruktur:

tubulär

lobulär

schmal

Ektasie

Cysten

Sekretion

2. Epithel:

Atrophie

Prolif.
mehrschichtig

papillär

Atypien (Metaplasien)

Mitosen

3. Bindegewebe:

Mantelgewebe

fehlt

gering-schmal

stark, breit

Zellgehalt

gering

vermehrt

Stützgewebe

fibrös-hyalin

Durchsaftung

Lymphangiektasie

4. Besondere Befunde:

Abb. 1: Erhebungsbogen zur pathohistologischen Differenzierung
von 161 Fällen von Gynäkomastie.

3. DIE GYNÄKOMASTIE

3.1. HÄUFIGKEIT

Zur Häufigkeit der Gynäkomastie lassen sich keine verlässlichen Angaben machen, da das Symptom meist zufällig nach Traumen oder bei Reihenuntersuchungen bemerkt wird. Eine Reihe derartiger Befunderhebungen beruht auf Ergebnissen, die unter Soldaten gesammelt wurden. Es ergibt sich hieraus, daß den Angaben zur Häufigkeit die statistische Breite fehlt. Unter Berücksichtigung dieser Selektion, die allerdings ein homogenes Beobachtungsgut repräsentiert, wurde die Gyn. in nachstehenden Häufigkeitsrelationen festgestellt.

Tab. 2: Häufigkeit der Gynäkomastie

AUTOR	JAHR	%	BEZOGEN AUF
WEBSTER	1944	0,007	100 000 Soldaten
KARSNER	1946	0,1	100 000 Soldaten
SPANCUS	1947	0,01	100 000 Soldaten

Die drei folgenden Autoren berichten über Ergebnisse aus nicht ausgewählten Kollektiven. WEITZ (1950) stellt bei 14 000 untersuchten Brustdrüsen in 0,57 % der Fälle eine Gyn. fest. Bei RUPP u.a. (1951) wird auf 100 000 Patienten in 0,01 % der Fälle eine Gyn. angegeben. Einen abweichend hohen Prozentsatz von 2,2 % ermittelt MEYER-LAACK (1952) bei einer Untersuchung von 896 Patienten.

3.2. ALTERSVERTEILUNG

Klinische und pathoanatomische Erfahrungen besagen, daß die Gyn. in jedem Lebensalter auftreten kann.

Die graphische Darstellung (Abb. 2) der eigenen 161 Fälle von Gyn. zeigt hinsichtlich der Altersverteilung ein erstes Maximum in der Gruppe der 10-19-Jährigen mit 19,9 % = 32 Fällen. In der nächsten Altersgruppe der 20-29-Jährigen fällt die Kurve ab.

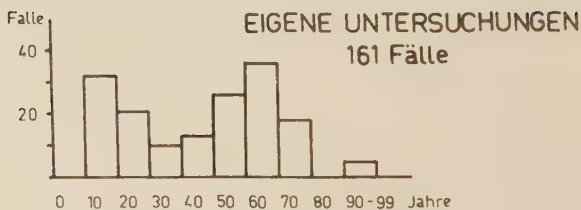
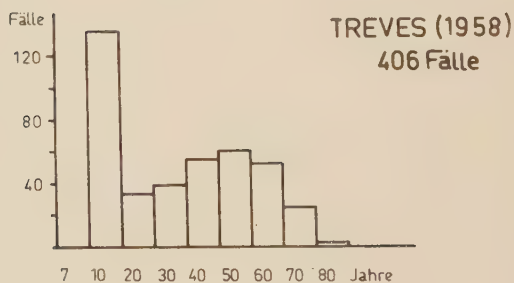
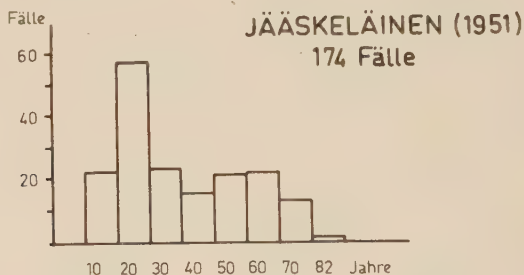


Abb. 2: Altersverteilung bei JÄÄSKELÄINEN (1951) und bei TREVES (1958) im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen.

Der zweite Gipfel liegt mit 22,4 % = 36 Fällen bei den 60-69-Jährigen. Alters- und Häufigkeitsrelationen zeigen an, daß die Gyn. im Alter von 10-19 Jahren und von 60-69 Jahren absolut und prozentual vermehrt auftritt. Der erste Gipfel entspricht der sog. Pubertäts-Gyn., das zweite Maximum der Drüsenhyperplasie im sog. Klimakterium virile.

Bezüglich der Pubertäts-Gyn. kommt TREVES (1958) zu einem entsprechenden Ergebnis. Er findet bei der Untersuchung von 406 Patienten im Alter zwischen sieben und 81 Jahren einen ersten Häufigkeitsgipfel mit 33,6 % = 136 Fällen in der Altersgruppe der 10-19-Jährigen. In einer Untersuchung von NYDICK u.a. (1961) entfallen 64,6 % = 463 Fälle auf die Altersgruppe der 10-19-Jährigen.

Der zweite Gipfel unserer graphischen Darstellung liegt im 7. Lebensjahrzehnt. Auch WEITZ (1950) stellt fest, daß Männer im 7. Lebensjahrzehnt bevorzugt von der Gyn. betroffen sind. Ebenso wird in einer Untersuchung von PETER und LÖBNER (1967) für das Alter von 60 bis 70 Jahren ein vermehrtes Auftreten der Gyn. beschrieben.

Ohne Angabe der Zahl der untersuchten Brustdrüsen behaupten RUPP u.a. (1951), es hätten 50 % aller Jungen in der Pubertät eine Gyn.. MAIER (1955) ist sogar der Ansicht, eine Brustdrüsenanschwellung sei bei allen Jungen im Reifungsalter vorhanden. Bei HALL (1959) wird sie für 70 % aller Jungen dieser Entwicklungsstufe angenommen. Es handelt sich bei diesen Angaben um die sog. Pubertäts-Makromastie, das heißt um einen in der Regel vorübergehenden Schwellungszustand während der Geschlechtsreife.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie wir sie erhielten, kamen JUNG und SHAFTON (1935/36) in einer Untersuchung die beweisen sollte, daß ein gewisses Maß an Brustdrüsenhypertrophie eine übliche Erscheinung der Pubertät ist. Die Verfasser

untersuchten 169 Jungen und stellten bei 73 % = 23 der 14,5-Jährigen diese Erscheinung fest. Bei KOCH (1948) sind die am häufigsten betroffenen die Jungen zwischen dreizehn und 20 Jahren.

WHEELER u.a. (1953) untersuchten 160 Fälle von Gyn., von denen 42 % = 67 Fälle während der Pubertäts- und Reifezeit auftraten. Keiner der Patienten war älter als 25 Jahre, das Durchschnittsalter lag bei 15,5 Jahren.

Bezüglich unseres zweiten Gipfels kamen folgende Autoren zu ähnlichen Ergebnissen: MEYER-LAACK (1952) stellte bei der Untersuchung von 896 Patienten in 19 Fällen die Diagnose Gyn.. Von den betroffenen Patienten befanden sich vierzehn im 6.- 8. Lebensjahrzehnt. Bei ihrer Untersuchung von 218 Fällen von Gyn. ermittelten SIRTORI und VERONESI (1957) einen Anstieg der Fallzahlen vom 30. Lebensjahr. Er hat mit rund 23 % seinen Gipfel bei den 50-60-Jährigen. Bei TREVES (1957) entfallen unter 406 Fällen von Gyn. 14,8 % = 60 Fälle auf Patienten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Unter 141 Fällen von Gyn. findet WATJEN (1958) 30 Fälle in der Altersgruppe der 61-70-Jährigen, die damit die am stärksten betroffene war.

Ein anderes Spektrum zeigt die Untersuchung von KARSNER (1946). Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, daß der Autor in seine Untersuchung ausschließlich Soldaten einbezog. Dieses ausgewählte Kollektiv repräsentiert eine bestimmte Altersgruppe. Die graphische Darstellung der Ergebnisse dieser Untersuchung zeigt folglich ein Maximum, das zwischen 20 und 30 Jahren liegt. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dieser Erscheinung und der kriegsbedingten Ernährungslage ist nach heutigen Erfahrungen sehr wahrscheinlich.

Auch JAA SKELÄINEN (1951) findet in seiner Untersuchung das Alter zwischen 20 und 30 Jahren vermehrt betroffen. Es hat sich hier jedoch eine gleichmäßigere Verteilung über alle Altersstufen ergeben.

Es wurde eine Kontingenztafel (Tab. 3) erstellt und mit dem Chi-Quadrat-Verfahren geprüft, ob die hier auftretenden Unterschiede in der Altersverteilung statistisch gesichert sind. Das Ergebnis: $\chi^2 = 42,16$. Es bestehen also bei vier Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ signifikante Unterschiede. Sie resultieren aus den Abweichungen zwischen den beobachteten und den erwarteten Werten in den Altersgruppen 7 bis 29 und 50 bis 100 in der eigenen Untersuchung. Bei JAA SKELÄINEN und bei TREVES sowie in der eigenen Untersuchung der Gruppe der 30 bis 49-Jährigen entsprachen die Beobachtungswerte den Erwartungswerten.

Tab. 3: Kontingenztafel. Vergleich der Altersverteilungen bei JÄÄSKELÄINEN und bei TREVES mit den eigenen Fällen.

ALTERSGRUPPE	JÄÄSKELÄINEN	TREVES	EIGENE FÄLLE	Σ
7 - 29 J	b 79 e 66,45 c 2,36	172 155,05 1,85	32 61,48 14,14	283
30 - 49 J	b 38 e 38,27 c 0,001	94 89,30 0,24	31 35,41 0,55	163
50 -100 J	b 57 e 69,27 c 2,17	140 161,63 2,89	98 64,09 17,93	295
Σ	174	406	161	741

b = beobachteter Wert

e = unter der Annahme gleicher Altersverteilungen erwarteter Wert

c = Chi-Quadrat-Anteil des Tabellenfeldes

$$\chi^2 = 42,16; \quad FG = 4; \quad p < 0,001$$

3.3. FREQUENZANSTIEG

In den Nachkriegsjahren zeigt sich ein deutlicher Frequenzanstieg der Gyn.. Untersuchungen zu diesem Phänomen stellten die folgenden Autoren an: NORDMANN (1948), SCHARSACH (1953), TREVES (1958), PETER und LÖBNER (1967). In der folgenden Tabelle sind ihre Ergebnisse zusammengestellt.

Tab. 4: Frequenzanstieg

AUTOR	JAHR	ZEIT- ABSCHNITT	BEZUGSGRUPPE	FALL ZAHL	REL. %
NORDMANN	1948	vor 1946 1946 1947	alle Mamma- Geschwülste des Einsendegutes		7-15 11,5 19,0
SCHARSACH	1953	47-52 47-51 48-50 49	450 Patienten 150 Patienten 80 Patienten	55 1 1 1	0,2 0,6 1,2
TREVES	1958	32-40 41-45 46-50 51-55	406 Patienten " Patienten " Patienten " Patienten	25 88 131 162	6,1 21,1 32,2 39,9
PETER u. LÖBNER	1967	30-39 45-63 49/50	20 574 Einsendungen 122 019 Einsendungen	10 341	0,05 0,28 0,85u. 0,46

Fast übereinstimmend wird die veränderte Ernährungslage der Nachkriegszeit für den Frequenzanstieg verantwortlich gemacht. Abweichend davon sehen PETER und LÖBNER (1967) die Ursache in der starken Ausbreitung der Virushepatitis. TREVES (1958) hält das zunehmende Krebsbewußtsein der Bevölkerung für die mögliche Ursache des Frequenzanstiegs.

Auch in den vergangenen elf Jahren stieg die Zahl der Fälle von Gyn.. Es läßt sich jedoch hier kein Zusammenhang zu den Ergebnissen der obengenannten Autoren herstellen. Der Anstieg erklärt sich aus dem absoluten Anstieg der Zahl an untersuchten männlichen Brustdrüsen.

3.4. GRÖSSE UND LOKALISATION

Die Angaben zur Größe und Lokalisation der Gyn. in den vorliegenden 161 Fällen sind wegen ihrer geringen Zahl nicht aussagefähig.

In der Literatur wird die Schwellung der männlichen Brustdrüse bei von GUSNAR (1928) als pflaumenkern- bis taubenei-groß und von LABHART (1971) als erbs- bis faustgroß angegeben. Die Gyn. kann uni- und bilateral auftreten.

Von GOOEL (1944) wird nach der Untersuchung von sieben Soldaten mit Gyn. die Behauptung aufgestellt, die Gyn. trete gewöhnlich einseitig auf. WÄTJEN (1948) untersuchte 141 Patienten und fand in 75 Fällen eine linksseitige, in 51 Fällen eine rechtsseitige und in 15 Fällen eine bilaterale Gyn. vor. Ebenso findet sich bei SIRTORI und VERONESI (1957) eine Bevorzugung der linken Seite, für die keine Erklärung gegeben werden kann. TREVES (1958) verzeichnet bei der Untersuchung von 406 Patienten bei 188 von ihnen eine linksseitige, bei 157 eine rechtsseitige und bei 61 Patienten eine bilaterale Gyn..

3.5. GYNÄKOMASTIE UND MAMMA-KARZINOM

Zur Frage der Beziehung zwischen Gyn. und Mamma-Karzinom herrscht in der Literatur keine Einigkeit.

GARDINI (1948) berichtet von einem Fall von Gyn., aus der später ein Karzinom entstanden sei. BAUER (1949) warnt vor einer antiandrogenen Therapie des Prostata-Karzinoms mit Cyren und anderen Substanzen, die sich von karzinogenen Kohlenwasserstoffen herleiten und eine östrogene Wirkung haben. Diese können nach Ansicht des Verfassers nicht nur eine Gyn., sondern auch ein Karzinom verursachen.

Von PAYSON und ROSH (1949) wird betont, daß als Ursache für das Mamma-Karzinom länger bestehende gutartige Tumoren und chronische Reizzustände an der Brustdrüse in Betracht kommen. Prädisponierend sei die Wirkung östrogener Substanzen, wenn sie ein hormonelles Ungleichgewicht verursachten. Ähnlicher Ansicht ist MEYER-LAACK (1952), der auf die Bedeutung des bisexuellen Gleichgewichts hinweist. Ist es gestört, können auf dieser Basis sowohl Gyn. als auch Karzinom entstehen, dieses jedoch frühestens im Präsenium. KANTHER (1962) konnte einen Patienten beobachten, bei dem sich nach einer dystrophischen Gyn. ein Mamma-Karzinom entwickelte.

KRÜCKEMEYER (1968) berichtet über zwei Fälle von Gyn., die sich nach seiner Ansicht in präkanzerösen Stadien befanden. Er gibt jedoch keine sicheren Kriterien an, nach denen eine solche Diagnose gestellt werden kann.

Abschließend kann festgestellt werden, daß außer in den von GARDINI (1948) und KANTHER (1962) erwähnten Fällen ein Zusammenhang oder Übergang von einer Gyn. in ein Karzinom nicht nachgewiesen werden konnte.

4. PATHOHISTOLOGIE DER GYNÄKOMASTIE

4.1. TYPEN

In systematischen Studien an der Mamma virilis verschiedener Altersklassen ist der physiologische Strukturwandel dieses Organs aufgezeigt worden. Nach einer vorübergehenden, mit einer physiologischen Sekretion in der Neugeborenen-Periode verbundenen Größenzunahme bleibt die Mamma virilis im Kindesalter ein kleines und ruhendes Organ. Es erfährt erst mit dem Wirksamwerden der Geschlechtshormone in der Pubertät eine Vergrößerung. Dieser zumeist vorübergehende und als Pubertäts-Makromastie bekannte Zustand ist durch Gangsprossungen und durch eine Vermehrung der mesenchymalen Anteile gekennzeichnet und entspricht histologisch weitgehend einer Gyn.. Diese bildet sich zurück und es bleibt ein kleines, kegelstumpfförmiges Organ, bestehend aus Drüsenschläuchen, einigen Adventivsprossen und einem dichten Stützgewebe (Abb.3).



Abb. 3: Mamma virilis mit teilweise ektatischen Drüsengängen und gleichförmigem Stützgewebe. 56 Jahre alter Mann ohne endokrine Störungen.
Form., Paraff., HE, Vergr. 70x

Im 6.-7. Dezennium erfolgt erneut ein Proliferationsimpuls. Der Drüsenkörper vergrößert sich abermals, diesmal in Abhängigkeit von den physiologischen Involutionsvorgängen, für die schlagwortartig der Begriff des Klimakterium virile gebraucht wird. Die im Folgenden diskutierten pathologischen Formen sind auf den physiologischen Alterswandel der Mamma virilis zu projizieren. Sie werden gehäuft in den wachstumsdisponierten Altersabschnitten der Pubertät, der Adoleszenz und des höheren Alters beobachtet. Dazu treten diejenigen Formen, die bei Endokrinopathien, als Folge exogener Hormonaufnahme oder als Begleiterscheinungen medikamentöser Therapien vorkommen, BREDT (1932), KARSNER (1946), DABELOW (1957). Es können zwei große Gruppen pathohistologisch differenziert werden, die von Art, Dauer und Intensität bestimmter Wirkstoffe abhängig sind.

4.1.1. Tubuläre Gynäkomastie.

Die häufigste, die sog. tubuläre Form der Gyn. ist durch Längenwachstum der Gänge, Ausbildung adventitieller Sprossen und Differenzierung eines Mantelgewebes zu erkennen (Abb.4.5.6).

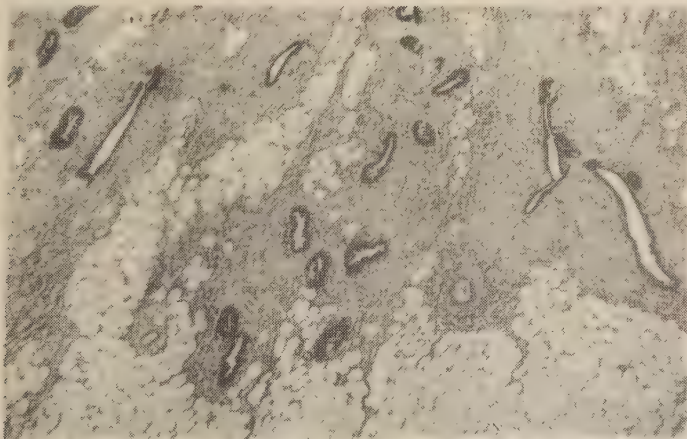


Abb. 4: Gynäkomastie von tubulärer Wuchsform. Proliferierte Drüsengänge, papilläre Epithelproliferationen, lockeres Mantelgewebe.
Form., Paraff., HE, Vergr. 70x.

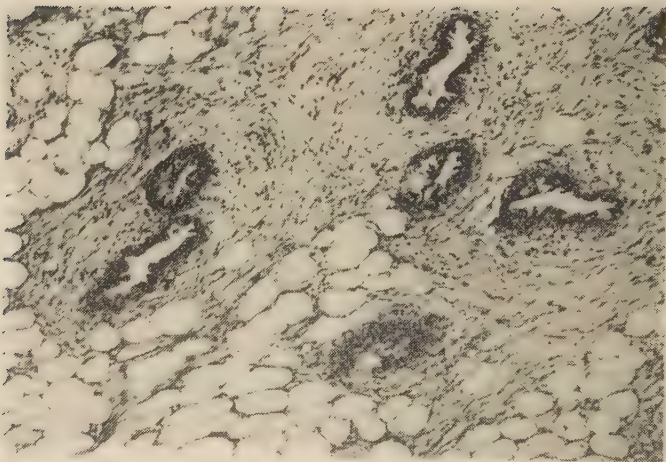


Abb. 5: Gynäkomastie vom tubulären Typ. Periphere Wachstumszone mit Metaplasie des Fettgewebes in der Umgebung der neugebildeten Gänge.
Form., Paraff., HE, Vergr. 230x.

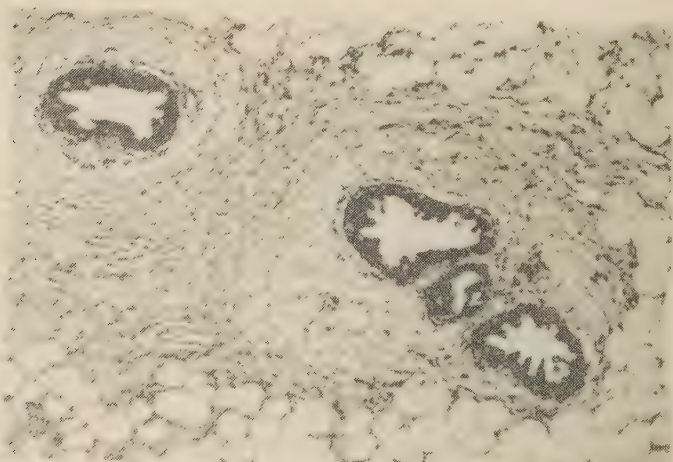


Abb. 6: Gynäkomastie. Ausschnittsvergrößerung. Gangstrukturen mit papillärer Epithelproliferation. Mantelgewebe zellreich.
Form., Paraff., HE, Vergr. 430x.

4.1.2. Lobuläre Gynäkomastie

Die lobuläre Gyn. ist selten und geht mit Ausbildung von Drüsenläppchen einher (Abb. 7,8,9).

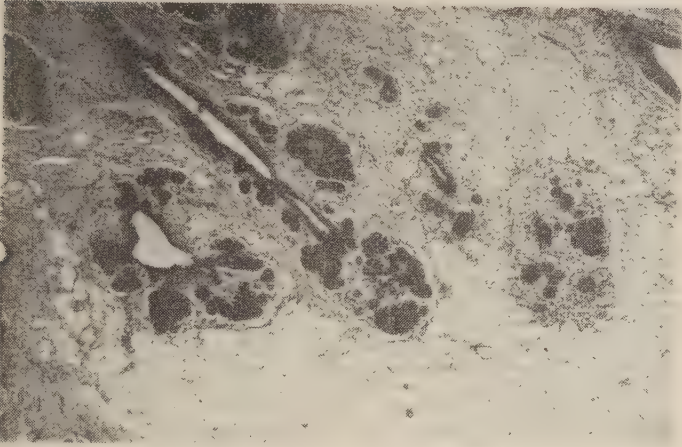


Abb. 7: Lobuläre Form der Gynäkomastie. Fettgewebe im Randgebiet. Drüsengang mit lobulär angeordneten Sprossungen. 66 Jahre alter Mann. Form., Paraff., HE, Vergr. 70x.



Abb. 8: Lobuläre Gynäkomastie. Ausbildung eines großen Drüsenläppchens mit erweiterten terminalen Gangabschnitten. Form.,Paraff.,HE,Vergr. 230x.

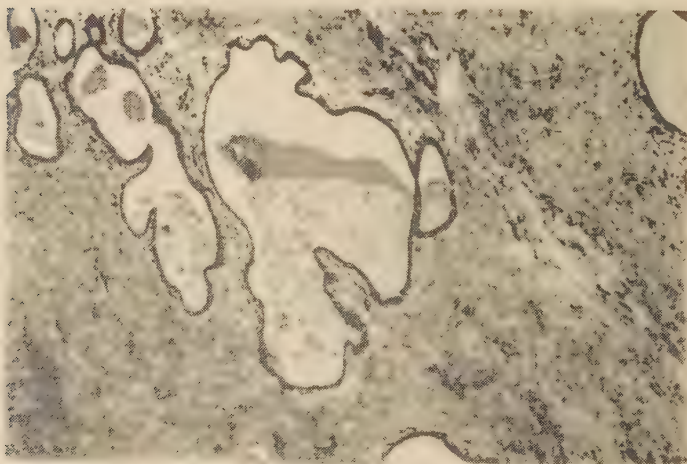


Abb. 9: Ausschnitt einer lobulären Gynäkomastie mit starker Sekretion und Ausbildung kleiner Cysten. 36 Jahre alter Mann mit Sklerodermie, Östrogen- und Gestagenbehandlung, Hodenatrophie. Form.,Paraff.,HE,Vergr.230x.

Besondere Wirkstoffkombinationen (Östrogene und Gestagene) lösen einer Laktation vergleichbare Sekretionserscheinung aus (Abb.9,10). Es besteht eine Ähnlichkeit zum histologischen Bild der weiblichen Mamma.

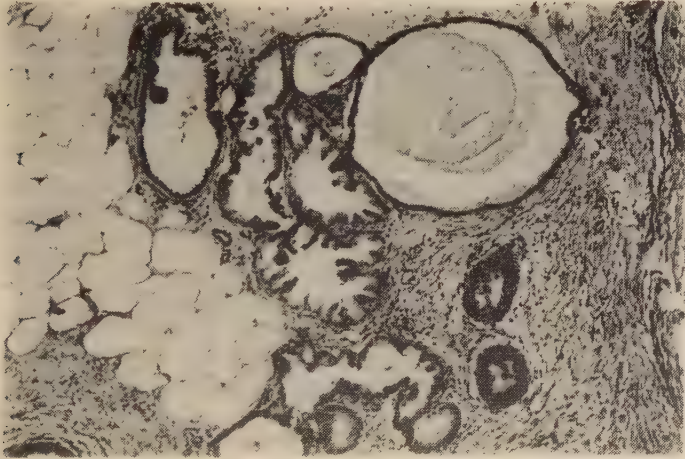


Abb. 10: Gynäkomastie mit Cystenbildung und eosinophilem Epithel in den Randbezirken, entsprechend der Mastopathia chronica cystica der Frau.
Form.,Paraff.,HE,Vergr.230x.

Gelegentlich werden tubuläre und in der Peripherie des Drüsenkörpers lobuläre Proliferationen beobachtet, die damit Übergänge anzeigen (Abb.7). Es ist daher verständlich, daß die Ansicht herrschte, die bisexuelle Anlage der Brustdrüse sei pathogenetisches Motiv für die Ausbildung einer Gyn., FROMME und von ZIMMERMANN (1946), SCHULTZE-JENA (1950).

4.2. MESENCHYMALE ANTEILE

Der Hauptbestandteil des normalen männlichen Brustdrüsen-
gewebes ist Bindegewebe, ANDREWS und KAMPMEIER (1927),
von GUSNAR (1928), KARSNER (1946). Nach von GUSNAR (1928)
stellt es sich als ein Bindegewebskörper dar, der mit
Beginn der Pubertät als kompakte in sich geschlossene
Masse auftritt. Dieser entspricht die makroskopische Ge-
stalt des Drüsenkörpers. Entsprechend dem Wachstumsimpuls,
der sich bei der Gyn. auf alle Bestandteile der männ-
lichen Brustdrüse auswirkt, erfährt auch das Bindegewebe
eine Differenzierung. In vielen Fällen läßt sich ein
Stützgewebe von einem Mantelgewebe unterscheiden, ERDHEIM
(1928), von GUSNAR (1928), MENVILLE (1933), KARSNER (1946),
JÄÄSKELÄINEN (1951).

4.2.1. Stützgewebe mit hyaliner Fibrose

Das Stützgewebe ist im wesentlichen das Stroma der nor-
malen männlichen Brustdrüse und unterscheidet sich häufig
nur in der Menge und dem Ausmaß an hyaliner Fibrose von
dem dort vorhandenen.

Die eigenen 161 Fälle von Gyn. wurden auf hyalin-fibröse
Veränderungen des Stromas untersucht (Abb.11).

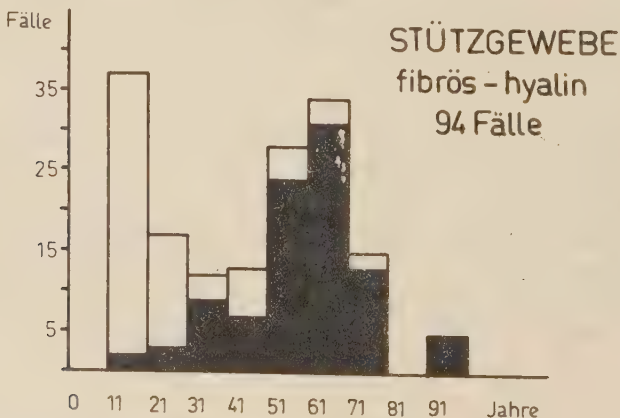


Abb. 11: Fibrös-hyalines Stützgewebe bei der Gyn.

$$\chi^2 = 62,02; \text{FG} = 1; p < 0,0001$$

Eine solche Veränderung wurde dabei in 58,3 % = 94 Fällen gefunden. Der Beginn der hyalinen Fibrose geht vom dichten Stroma aus. Es erfolgt eine Verdickung der Bindegewebsfasern. Typische Befunde sind weiter relative Kernarmut, Homogenisierung und intensive Rotfärbung mit Eosin. Die genannten Veränderungen im Stroma nehmen mit zunehmendem Alter der Patienten ebenfalls zu. Die Verteilung erreicht einen Gipfel bei den Patienten im 7. Lebensjahrzehnt.

JÄASKELÄINEN (1951) stellte bei 66 % = 115 von 174 untersuchten Fällen zellarmes Stützgewebe und in 76,3 % = 133 von 174 Fällen hyaline Degeneration fest. Diese tritt derartig häufig auf, daß der Verfasser die Meinung äußert, man könne sie als essentiell bei der Gyn. betrachten.

Abweichend von unseren Ergebnissen stellen jedoch von GUSNAR (1928) und JÄASKELÄINEN (1951) eine Unabhängigkeit der Veränderungen im Stroma vom Alter des Patienten fest. Darüberhinaus macht JÄASKELÄINEN (1951) die Feststellung, daß das Bindegewebe länger bestehender Gyn. fester sei als bei frischen.

Über das Ergebnis unserer Untersuchungen kann abschließend gesagt werden, daß mit zunehmendem Alter vermehrt hyalin-fibröse Veränderungen im Stroma auftreten.

4.2.2. Mantelgewebe

Die Bezeichnung Mantelgewebe für den zirkumduktulär gelegenen Teil des Bindegewebes bei der Gyn. geht auf BERKA (1911) zurück. MOSZKOWICZ (1927) und MENVILLE (1933) bezeichnen es als junges Bindegewebe. Von GUSNAR (1928) lehnt den Ausdruck Mantelgewebe ab und behauptet, es existiere nur ein schmaler Fibroblastensaum. Das Stroma reiche bis an die Gänge heran. Die mikroskopische Betrachtung des Mantelgewebes, nach GRAUMANN (1952) Mantelbindegewebe, als mesenchymalem Kennzeichen der Gyn. zeigt ein meist zirkumkanalikulär angeordnetes, dem umgebenden Stroma gegenüber transparenteres, zellreiches Gewebe, BERKA (1911). Es erscheint lockerer gelagert und enthält vermehrt Kapillaren. Ödeme scheiden nach KARSNER (1946) als Ursache für die lockere Struktur des Gewebes aus, da sich in den interfibrillären Spalten kein Präzipitat finden läßt.

Eine weitere Eigenart ist erwähnt bei ANDREWS und KAMPMEIER (1927) und bei ERDHEIM (1933). Die genannten Autoren stellen fest, daß sich das sog. Mantelgewebe weniger mit Hämatoxylin-Eosin färbt als das umgebende Stroma.

JÄÄSKELÄINEN (1951) beschreibt es als azidophil gegenüber dem basophilen Stroma. Als saftreich und ödematös verquollen bezeichnen BOEMKE und BIRKLE (1949) das die Gänge umgebende Bindegewebe.

Bei SIRTORI und VERONESI (1957) wird das Mantelgewebe als charakteristisch für die weibliche Brustdrüse gehalten.

Bei der eigenen Untersuchung von 161 Fällen von Gyn. ergab sich folgendes Bild (Abb. 12).

Betrachtet man die absoluten Fallzahlen dieser Untersuchung für die einzelnen Altersstufen, so fällt auf, daß die Zahl der Fälle mit breitem Mantelgewebe mit zunehmendem Alter der Patienten ebenfalls zunimmt. Das 7. Dezennium ist mit 9,9 % = 16 Fällen vertreten. Zu den jüngeren Jahrgängen fällt die Kurve ab, um schließlich bei den 11-20-Jährigen nur noch 0,6 % = 1 Fall zu zeigen.



Abb. 12: Auftreten und Beschaffenheit des Mantelgewebes bei der Gyn.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen SIRTORI und VERONESI (1957), indem sie ein vermehrtes Auftreten des lockeren periduktalen Bindegewebes bei Älteren feststellen. Als Ursache hierfür geben sie ein Ungleichgewicht im Hormonhaushalt zugunsten des Östrogens an. Das Erscheinungsbild sei mit der lockernden Wirkung der Östrogene auf das Bindegewebe zu erklären.

Dagegen konnte JÄÄSKELÄINEN (1951) in seiner Untersuchung keine Altersbezogenheit des Mantelgewebes feststellen.

4.2.3. Zellgehalt

Auch im Zellgehalt unterscheiden sich Stütz- und Mantelgewebe voneinander. Das Stützgewebe enthält nur gelegentlich vereinzelt Fibroblasten und rundzellige Infiltrate. Das Mantelgewebe zeigt gegenüber dem Stroma eine Vermehrung des Zellgehalts. Fibroblasten, Plasmazellen, Lympho- und Monocyten sind häufige Befunde. Eine Metachromasie von Mastzellen und Bindegewebe ist möglich. Auch KARSNER (1946) berichtet, daß die Zeichen der Entzündung besonders als periduktale Infiltrate zu finden seien, weniger im Stroma.

4.2.4. Besondere Befunde

Unter 161 untersuchten Präparaten fielen in 18,9 % = 32 Fällen im dichten Stroma erweiterte Lymphspalten, Lymphangiektasien genannt, auf. Wie die Untersuchungen ergaben, ist ihr Auftreten an kein bestimmtes Alter gebunden (Abb.13).

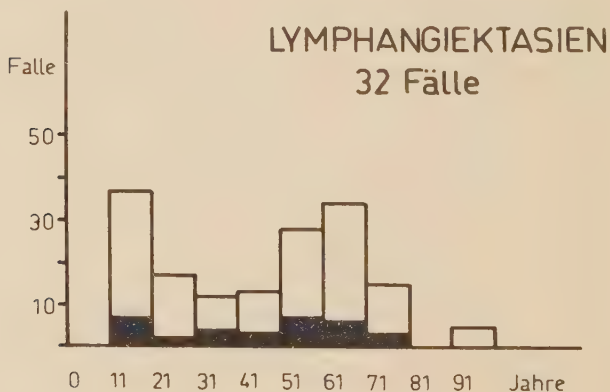


Abb. 13: Lymphangiektasien bei der Gyn.

$\chi^2 = 0,006$; FG = 1; nicht signifikant.

FISCHER und CREED (1956) ziehen einen Vergleich zur weiblichen Mamma, nachdem sie im periduktalen Gewebe vergrößerter männlicher Brustdrüsen große Mengen Hyaluronsäure gefunden haben. CRAXI (1957) hält gerade den vermehrten Gehalt an Hyaluronsäure für die Ursache der Brustdrüsenvergrößerung beim Mann. In einer elektronenoptischen Untersuchung beschreiben BÄSSLER und SCHÄFER (1969) im Mantelgewebe Präzipitate, die der Hyaluronsäure entsprechen können. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte auf diese Frage nicht eingegangen werden.

4.3. DAS EPITHEL

4.3.1. Das Epithel der Mamma virilis

Das Gangepithel der normalen Mamma virilis ist schmal und weist 1-3 Zellagen auf (ERDHEIM 1928, von GUSNAR 1928, KARSNER 1946). In seinen Untersuchungen, die verschiedene Altersgruppen einbeziehen, stellt von GUSNAR (1928) fest, daß das zweireihige Epithel der Jüngeren eine lumenwärts gerichtete zylindrische und eine basale flache Zellschicht besitzt. Die basale Schicht ist ringförmig angeordnet. Diese Zellschicht fehlt oft im höheren Alter, da sie in die Basalmembran eingeht und nur noch Zellkerne als Reste zu erkennen sind. Von KARSNER (1946) wird das Epithel der Mamma virilis als kubisch und prismatisch beschrieben.

4.3.2. Das Epithel der Gynäkomastie

Im Vergleich zur Mamma virilis ist das Epithel bei der Gyn. mehrreihig und weist häufig papilläre Wucherungen auf, die in die Lichtung vorragen. Die Zellkerne sind rund oder oval und mäßig chromatinreich. Mitosen sind sehr selten. Vorwölbungen von Zytoplasmazungen in die Lumina werden als apokrine Sekretion bezeichnet. Echte Sekretionsvorgänge mit Bildung eines eiweiß- und fettreichen Sekrets sind sehr selten. Sie treten gelegentlich als Folge kombinierter Hormonstimulationen auf, BÄSSLER und SCHÄFER (1969).

An der Epithelbasis finden sich regelmäßig Myoepithelien, die dichte Fibrillennetze enthalten und herdförmig am Proliferationsprozeß teilnehmen.

Die vom Regelbefund bei der Mamma virilis deutlich abweichenden Beobachtungen wurden erfaßt und ausgewertet.

1. Papilläre Proliferationen. In einem Prozentsatz von 68,9 % = 115 Fällen finden sich in unserer Untersuchung annähernd parallel zur Altersverteilung vom Epithel ausgehende papilläre Strukturen im Lumen der Gänge (Abb.14).

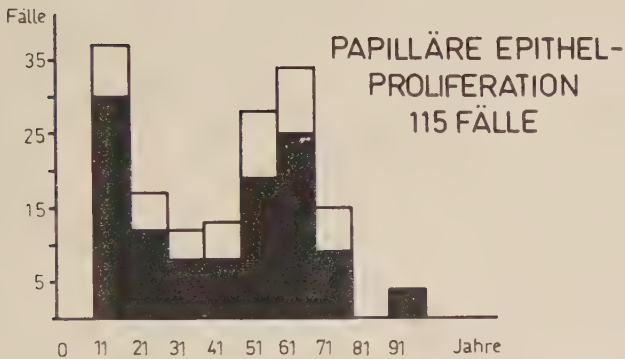


Abb. 14: Papilläre Proliferation bei der Gyn.

$\chi^2 = 0,13$; FG = 1; nicht signifikant.

2. Sekretion. Die Sekretion kann als eine Leistung des proliferierten Epithels betrachtet werden. Bei der Untersuchung von 161 Fällen kann man in 55,5 % = 90 Fällen geringgradige und in 11,1 % = 18 Fällen stärkere Sekretion erkennen (Abb. 15). Es handelt sich hier um ein homogenes, eosinophiles Sekret. Das Sekret besteht meist in Form eines Tropfens gelegentlich als Sekretsee in den mäßig bis stark erweiterten Drüsengängen.

Weitere Aussagen verschiedener Autoren zur Sekretion finden sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tab. 5: Angaben zur Sekretion bei der Gyn.

AUTOR	JAHR	SE- KRETION	DESQUA- MIERTE ZELLEN	SE- KRETI- ONS- MODUS	ART DES SEKRETS
STIEDA	1895	nein	+		
MOSZKOWICZ	1927	ja		apokrin	
ERDHEIM	1928	ja		apokrin	hyalin
von GUSNAR	1928	ja		apokrin	eosinophil homogen
MENVILLE	1933		+		
KARSNER	1946	ja	+		acidophil hyalin basophil granulär
WEITZ	1950	ja			kolloid- artig
JÄÄSKELÄINEN	1951	ja	+		hyalin
GRAUMAN	1953	ja		apokrin	
SCHARSACH	1953	ja			wässrig
SIRTORI u. VERONESI	1957	nein	+		

Wie STIEDA (1895) und SIRTORI und VERONESI (1957) äußern sich auch BÄSSLER und SCHÄFER (1969) gegen das Vorhandensein echter Sekretion. Nach Ansicht der Autoren handelt es sich um Zell-Ausstülpungen eines transparenten und flüssigkeitsreichen Cytoplasmas.

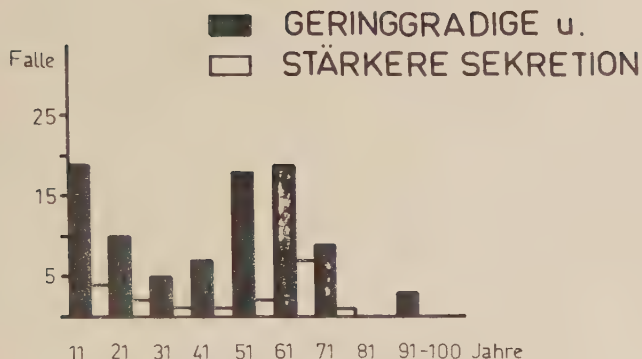


Abb. 15: Sekretion bei der Gyn.

3. Atrophie. Nicht in allen Fällen zeigt das Drüsenepithel eine Proliferation. In 27 Fällen waren die Drüsenlichtungen zu haarfeinen Spalten verengt, die von einem schmalen Epithel ausgekleidet waren. Dieser Befund kann sowohl auf das ganze Präparat zutreffen, als auch einen Partialbefund darstellen neben nicht verengten Lichtungen verschiedener Weite.

Ursache der Verengung der Lichtungen und der Epithel-atrophie sind Quellungsreaktionen im Stroma. Diese wirken komprimierend auf den Ort des geringsten Widerstandes, den die Drüsenlichtungen darstellen.

4.4. DIE FORM DER GÄNGE

4.4.1. Ektasie

Ektasie der Gänge gehört zum Erscheinungsbild der Gyn. und wurde bei der vorliegenden Untersuchung in 93,1 % = 150 Fällen angetroffen (Abb. 16).

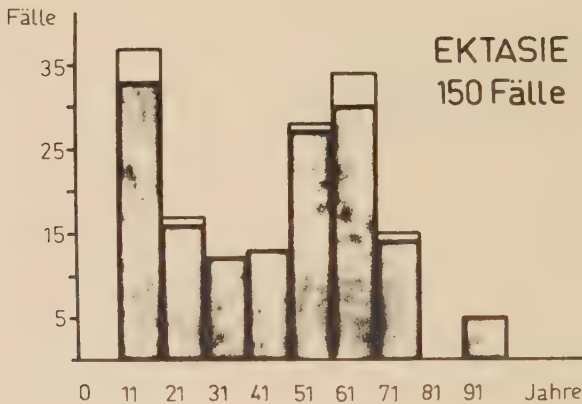


Abb. 16: Gangektasie bei der Gyn.

$$\chi^2 = 49,62; \text{FG} = 1; p < 0,001$$

Nach CAVALCABO (1949) entstehen die Ektasien passiv durch die Härte des kernarmen, hyalinisierten Bindegewebes. Der Verfasser findet an Milchgängen, die von lockerem Mantelgewebe umgeben sind, keine Ektasien. Diese Beobachtung hat sich an unserem Material nicht bestätigt.

4.4.2. Cystenbildung und Sekret

Cysten sind zu verstehen als eine Form der Gangerweiterung, hervorgerufen durch Anwesenheit oder Stauung von Sekret.

Von GUSNAR (1928) schlägt vor, manche Ausbuchtungen der Gänge, die mit Erweiterung und bei Anwesenheit von Sekret zu finden seien, als cystisch zu bezeichnen. Er erklärt die Cystenbildung mit einem Sekretabflußstau. Cystische Dilatation ohne deutliche Obstruktion oder Akkumulation von Sekret wurde von KARSNER (1946) festgestellt. Gleichzeitig stellte er Plattenepithelmetaplasie fest. Als verzweigt oder cystisch erweitert beschreiben auch BOEMKE und BIRKLE (1949) die Drüsenausführungsgänge der Gyn. Nach JÄÄSKELÄINEN (1951) stellen der fibro-epitheliale Wachstumsprozeß und die Sekretbildung die verantwortlichen Faktoren für die Cystenbildung dar. Der Verfasser findet bei der Untersuchung von 185 Fällen von Gyn. in 86 % Cysten vor.

SCHARSACH (1953) findet bei 95 % der von ihm untersuchten Fälle Cystenbildung, die auf abnorme Sekretion und Stauung des Sekrets hinweisen soll. Der Stau zeige sich ebenso aus der Abplattung der Cystenauskleidungszellen. Der Verfasser führt hier die Ähnlichkeit zur Mastopathia chronica cystica der Frau an. Bei SIRTORI und VERONESI (1957) zeigten von 218 Präparaten 105 Cysten.

In der eigenen Untersuchung von 161 Fällen wurden in 42,2 % = 68 Fällen Cysten gefunden. In 23,6 % = 38 Fällen zeigte sich eine Kombination von Cysten und Sekretbildung. Das Auftreten von Gangektasien und Cysten verhielt sich annähernd parallel zur Stärke der Sekretion.

4.4.3. von SAAR'SCHES eosinophiles Epithel bei der Gyn.

In wenigen Fällen ist das von der Mastopathia chronica cystica der Frau bekannte eosinophile Epithel auch bei der Gyn. beobachtet worden. KARSNER (1946) und GRAUMANN (1953) beschreiben derartige Epithelmetaplasien als Ausdruck besonderer hormonaler Reaktionen. In einer eigenen Beobachtung (Abb. 10, S.19) konnte das Vorkommen des eosinophilen Epithels bestätigt werden.

5. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER GYNÄKOMASTIE

5.1. SOG. NEUGEBORENEN-GYNÄKOMASTIE, ZUSTAND DER HEXEN- MILCHSEKRETION

Beim Neugeborenen besteht nach Ansicht von BÜRGI (1902) und THÖLEN (1949) hinsichtlich der Brustdrüsenanlage kein Geschlechtsunterschied. THÖLEN (1949) untersuchte Embryonen, Feten beiderlei Geschlechts und männliche Säuglinge im Alter zwischen zwei Tagen und acht Monaten. Er stellte fest, daß es zwischen den Geschlechtern weder einen Unterschied in der Entwicklungsgeschwindigkeit der Brustdrüsenanlage gibt noch in der Struktur der Anlage selbst. Nach der Geburt findet eine Ausweitung des Drüsengewebes auf Kosten des Bindegewebes statt, die sich innerhalb des ersten Lebensjahres zurückbildet und einer Vermehrung des Bindegewebes Platz macht.

Das Auftreten von Gyn. bei Neugeborenen ist eine häufige und vorübergehende Erscheinung. Sie verschwindet meist innerhalb von zwei Wochen und dauert nur in Ausnahmefällen mehr als sechs Monate, (HALL 1959). Nach LÖER (1960) tritt die Gyn. etwa drei Tage nach der Geburt auf und verschwindet innerhalb von vier Wochen. Die Gyn. des Neugeborenen wird durch die Wirkung der mütterlichen Hormone auf die kindliche Brustdrüse hervorgerufen, BRONSTEIN und CASSORLA (1946), HALL (1959), GRÜNBERGER (1960). Auch von KESSEL (1963) betrachtet den transplacentaren Übergang mütterlicher Hormone auf das Kind als Ursache der Gyn. bei Neugeborenen.

Die histologische Untersuchung zeigt alle Zeichen der Stimulation des Brustdrüsengewebes wie Cystenbildung, Sekret und Vermehrung der Zellreihen des Gangepithels, HALL (1959). Die biochemischen Untersuchungen zeigen im Urin des Neugeborenen Östrogene, Progesteron und Prolaktin, woraus sich das Vorhandensein von Alveolen und auch die gelegentliche Laktation erklären.

So kann die Gyn. des Neugeborenen als eine Folge der allgemeinen Stimulation des endokrinen Systems betrachtet werden, die bei der Geburt durch die mütterlichen Hormone induziert wird, HALL (1959).

5.2. PUBERTÄTS-GYNÄKOMASTIE

Bis zur Geschlechtsreife weisen die Mamma virilis und die weibliche Mamma in ihrer Entwicklung keine Unterschiede auf. Beim Eintritt in die Pubertät besteht die männliche Brustdrüse aus einem mäßig verzweigten Drüsenbaum, der von Fett- und Stützgewebe umgeben ist.

Als Gyn. wird diejenige Vergrößerung einer oder beider Brustdrüsen bei Jungen in der Pubertät bezeichnet, die die Form einer jugendlichen weiblichen Brust annehmen kann. Die Vergrößerung ist meist bilateral und bei der Inspektion deutlich sichtbar.

Der Zeitpunkt des Auftretens wird von HALL (1959) für das Alter zwischen zwölf und 20 Jahren festgelegt. Die in der Pubertät einsetzenden Veränderungen gehen meist mit Schmerzen und Spannungsgefühl einher. BORDASCH (1951) findet bei 108 von 162 Patienten mit Pubertäts-Gyn. die Angabe von Schmerzen. Bei von KESSEL (1963) geben nur 27 von 275 Patienten Schmerzen an.

Die Pathogenese der Pubertäts-Gyn. ist ungeklärt. Es werden ein hormonelles Ungleichgewicht mit einer darauffolgenden überschießenden Antwort des Brustdrüsengewebes auf die erhöhten Östrogen-Mengen sowie eine gesteigerte Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Östrogenen diskutiert.

Bei der mikroskopischen Begutachtung findet man ein zellreiches Stroma ohne Entwicklung von Alveolen oder Lobuli sowie Hyperplasie und Verzweigung der Gänge.

Die biochemischen Untersuchungen ergeben im Normbereich liegende Werte für 17-Ketosteroide und Gonadotropin im Urin, HALL (1959).

5.3. PHYSIOLOGISCHE VERGRÖßERUNG DER MÄNNLICHEN BRUSTDRÜSE

Als eine physiologische Variante der Mamma virilis wird eine kleine knopfartige Verdickung aus Drüsengewebe hinter der Areola bezeichnet, wie sie von JUNG und SHAFTON (1935/36) und HALL (1959) für die Mehrzahl der Jungen in der Pubertät beschrieben wird. Der subareoläre Knoten tritt meist beiderseits auf und ist eine vorübergehende Erscheinung von höchstens vier Jahren Dauer, die keine Therapie erfordert. Der Knoten wird meist erst bei der gründlichen Palpation entdeckt, da er keine Schmerzen verursacht.

HALL (1959) vermutet als Ursache für seine Entstehung die Wirkung testikulärer Östrogene auf das Brustdrüsengewebe.

5.4. INVOLUTIONS-GYNÄKOMASTIE IM KLIMAKTERIUM VIRILE

Das Klimakterium virile beginnt etwa um das 5. Lebensjahrzehnt. In dieser Zeit findet eine Involution der Zellen des gesamten Drüsensystems statt. Im Hoden kann man bei der mikroskopischen Untersuchung Zellatrophie sowie Hyalinose und Sklerosierung der Basalmembran finden.

Zu dem Zusammenhang zwischen Klimakterium virile und Gyn. äußern sich folgende Autoren: MOSZKOWICZ (1927), SPENCE (1954), BÜRGI und HEDINGER (1959), HALL (1959), NOWAKOWSKI (1959) und BÄSSLER und SCHÄFER (1968). Zur Häufigkeit der Gyn. im Klimakterium virile liegen keine Angaben vor. Das klinische Bild des Klimakterium virile mit Gyn. umfaßt den Verlust der Libido, Nachlassen der Potenz und des Selbstbewußtseins. Es können sich Depressionen und Lethargie einstellen, Is there a true male climacteric? (1954). Die Gyn. erscheint dann gewöhnlich bilateral und symmetrisch. Sie kann sich spontan rückbilden.

Zur Erklärung der Pathogenese muß auf die mit dem Klimakterium virile einsetzenden Hodenveränderungen hingewiesen werden. Bei allen sieben von MOSZKOWICZ (1927) beschriebenen Fällen wurde eine Hodenatrophie festgestellt. Bei SPENCE (1954) ist eine Hodeninsuffizienz als Ursache der Symptome angegeben, die während des Klimakterium virile denen bei Eunuchen und Kastraten ähneln. Es fehlt hier die anabole Funktion des Testosteron. Die Symptome sind häufig durch Androgen-Gaben zu beheben. NOWAKOWSKI (1959) äußert die Ansicht, es ließe zwar im Alter die Androgenproduktion nach, der Abbau sei jedoch derartig verzögert, daß sich ein erhöhter Östriol-Wert ergibt. Die Brustdrüsenschwellung sei durch diese hohen Dosen von Östriol induziert.

Nach MOSZKOWICZ (1927) unterscheidet sich das histologische Bild der vergrößerten männlichen Brustdrüse im Klimakterium virile besonders in Bezug auf das Mantelgewebe von anderen Formen von Gyn. Es sei im Klimakterium virile weniger aufgelockert und weniger zellreich. Das Gangsystem sei zunehmend verzweigt und zeige kleine Drüsenfelder an seinen Enden. BÄSSLER und SCHÄFER (1968) stellten unter dem Mikroskop eine erneute proliferative und auch eine sekretorische Aktivität des Epithels fest. Von allen hier genannten Autoren wurde apokrine Sekretion beschrieben.

5.5. GYNÄKOMASTIE BEI ENDOKRINOPATHIEN

5.5.1. Hodentumoren

1. Chorionepitheliom. Von allen Hodentumoren ist das Chorionepitheliom am häufigsten von einer Gyn. begleitet. Die Verbindung zwischen diesem Tumor und der Brustdrüsen-schwellung wurde zuerst von COOKE (1915) beschrieben. Er fand unter 47 Fällen von Chorionepitheliom zwei Fälle mit sezernierender Brustdrüsenhyperplasie. Je ein weiterer Fall ist erwähnt bei HERZENBERG (1927) und HEIDRICH, FELS und MATHIAS (1930). GILBERT nimmt 1940 eine Durchsicht der vorhandenen Literatur zu diesem Thema vor. Er stellt 123 Fälle von Chorionepitheliom zusammen, die in der Mehrzahl eine bilaterale Gyn. mit Sekretion aufweisen. Der Verfasser spricht daraufhin vom Syndrom der choriogenen Gynäkomastie und stellt folgende Kriterien als Charakteristika zusammen:

Ein Chorionepitheliom wird entweder im primären Hodentumor oder in seinen Metastasen gefunden.

Die meist bilaterale Gyn. ist oft das einzige Symptom. Die Areolae zeigen gewöhnlich eine Vergrößerung und Hyperpigmentation.

Makroskopisch und mikroskopisch ist eine sekretorische Aktivität feststellbar.

Choriongonadotropin ist im Urin manchmal in hohen Dosen nachweisbar.

Der Hypophysenvorderlappen zeigt die sog. "Schwangerschaftszellen". Gelegentlich kommt es zur Hyperplasie der Prostata und der Samenblasen.

In einer Arbeit von BONN und EVANS (1942) wird von einem Patienten mit Chorionepitheliom und Gyn. berichtet und weitere zwei Fälle werden von MARTIN und GARDEN (1963) erwähnt. Die Brustdrüsenvergrößerungen werden als pflaumen- bis faustgroß beschrieben. In der Mehrzahl liegt ein bilaterales Auftreten vor und es findet Sekretion von kolostrumähnlicher Flüssigkeit statt.

Über die Pathogenese der Gyn. bei Chorionepitheliom liegen keine sicheren Angaben vor. BONN und EVANS (1942) halten die Geschlechtshormone, die sie in hohen Dosen im Urin und im Tumorgewebe der Patienten fanden, für die auslösenden Faktoren der Gyn.. Von HALL (1959) wird die Frage aufgeworfen, ob entweder der Tumor Choriongonadotropin in so hohen Dosen sezerniert, daß dadurch die Leydigzellen zur Produktion östrogenener oder auch androgenener Substanzen angeregt werden, oder ob der Tumor selbst Östrogen produziert.

Im histologischen Präparat fand COOKE (1915) ein Bild, das der nicht laktierenden weiblichen Mamma glich. Von HERZENBERG (1927) wurde die Gyn. als Nebenzeichen der "Schwangerschaft" bezeichnet. Der Verfasser stellte bei der mikroskopischen Durchmusterung der Präparate an einigen Stellen deziduaähnliche Umwandlungen des Stromas fest. Dagegen betonen HEIDRICH, FELS und MATHIAS (1930), es fände sich nicht die geringste Ähnlichkeit zur Dezidua. Die Verfasser beschreiben ein mäßig zellreiches Stroma, zahlreiche gruppierte Drüsen mit sehr weiten Ausführungsgängen, in welchen kolloid-gallertige, eosin gefärbte Gerinnungsmassen liegen.

WEITZ (1950) stellt bei seiner histologischen Untersuchung Lobuli und Acini fest. Diese sind nach Ansicht des Verfassers nur bei Vorhandensein eines Chorionepithelioms in der männlichen Brustdrüse zu finden.

2. Interstitial-Zell-Tumor. Klinische und pathoanatomische Erfahrungen besagen, daß Interstitial-Zell-Tumoren gewöhnlich benigne sind, endokrine Aktivität besitzen und bei Erwachsenen eine Gyn. verursachen können.

Fallbeschreibungen finden sich bei: HUNT und BUDD (1939), MAYERS (1952), DAALGARD (1957), EISENSTODT und PETRY (1957), HERRMANN, BUCKNER und BASKIN (1958), MEDRAS (1968), NIESCHLAG und ROHR (1970). Die genannten Autoren beschreiben die Gyn. als erstes Symptom des Zwischenzell-Tumors.

Sie tritt zwischen sechs Monaten (NIESCHLAG und ROHR 1970) und zwei Wochen (MAYERS 1952) vor der Entdeckung des Tumors auf und ist in allen Fällen bilateral. Bezüglich der Schmerzhaftigkeit werden von den Betroffenen alle Stadien von schmerzfrei über empfindlich bis stark schmerzhaft angegeben. Gleichzeitig mit oder kurz nach Beginn der Brustdrüsenvergrößerung wird von den Patienten ein Nachlassen von Libido und Potenz bemerkt, HUNT und BUDD (1939), EISENSTODT und PETRY (1957), HERRMANN, BUCKNER und BASKIN (1958), NIESCHLAG und ROHR (1970). Der von HERRMANN, BUCKNER und BASKIN (1958) untersuchte Patient gab gelegentliche Sekretion an. Zur Größe und Form der Gyn. schreiben NIESCHLAG und ROHR (1970), die Brustdrüse habe in einem Fall die Form der weiblichen Mamma erreicht.

Nach der operativen Entfernung des Tumors wurde in allen Fällen ein Rückgang der Gyn. verzeichnet. In einigen Fällen war der Zustand der Brustdrüse schon nach vier Wochen normal, NIESCHLAG und ROHR (1970). In anderen Fällen zog sich die Regression über neun bis zwölf Monate hin, MAYERS (1952), HERRMANN, BUCKNER und BASKIN (1958). In dem von HUNT und BUDD (1939) untersuchten Fall war die rechte Mamma noch drei Jahre nach der Operation deutlich prominent.

Die biochemischen Untersuchungen erbrachten subnormale bis leicht erhöhte Werte bei den 17-Ketosteroiden sowie nur leicht erhöhte Werte für Östrogen im Urin.

Eine überzeugende Darstellung zur Pathogenese der Gyn. bei Zwischenzell-Tumoren geben HERRMANN, BUCKNER und BASKIN (1958). Hauptquelle der testikulären Androgene sind die Leydig-Zellen. Der Tumor, der seinen Ursprung in einer Hyperplasie dieser Zellen haben kann, produziert jedoch Östrogene. Er unterdrückt damit die normale endokrine Hodenfunktion. Ebenfalls wird die Spermatogenese durch die Hyperplasie der Leydig-Zellen gesenkt. Nach Ansicht der Verfasser spricht für die östrogene Aktivität des Tumors die deutliche Gyn. sowie die Inhibition des tubulären Apparates mit der Senkung von Libido und Spermatogenese.

3. Seminom. In seltenen Fällen ist bei Patienten mit einem Seminom des Hodens eine Gyn. festgestellt worden. Je ein Fall wird erwähnt bei HERZENBERG (1927), BERGERET u.a. (1937) und HALL (1959). Da diesen Arbeiten keine ausreichenden histologischen Untersuchungen hinsichtlich der Klassifizierung des Hodentumors zugrunde liegen, ist nur zu vermuten, daß diese Geschwülste Inseln eines hormonproduzierenden Teratoms enthalten haben. Dadurch könnte das Auftreten einer Gyn. bei Seminom erklärt werden.

4. Sertoli-Zell-Tumor. Über einen Fall von Gyn. bei Sertoli-Zell-Tumor berichtet TEILUM (1949). Ein 53 Jahre alter Patient klagte über Nachlassen von Libido und Potenz. Er hatte außerdem seit einem Jahr eine Gyn.. Bei der Untersuchung wurde im linken Hoden ein Tumor getastet. Der rechte Hoden war atrophisch. Die Gyn. bildete sich nach der Operation des Tumors nicht zurück, während die Potenz wiederkehrte.

Aus der vorhandenen Literatur läßt sich kein überzeugender Zusammenhang zwischen dem Sertoli-Zell-Tumor und der Gyn. ersehen.

5.5.2. Nebennierenrindentumor

Feminisierende Nebennierenrindentumoren werden von HALL (1959) als sehr selten bezeichnet. Beschreibungen solcher Tumoren in Verbindung mit einer Gyn. liegen u.a. vor von: LISSER (1936), SIMPSON und JOLL (1938), ROHOLM und TEILUM (1942), ÖSTERGAARD (1947), ARMSTRONG und SIMPSON (1948), HENNIG (1948), GUINET u.a. (1956), HIGGINS, BROWNLEE und MANTZ JR. (1956), WALLACH u.a. (1957), TREVES (1958) und LEMAIRE und THERET (1960).

Das Alter der Patienten betrug zwischen 26 und 49 Jahren. Bei der Mehrzahl von ihnen war die Gyn. das erste Symptom noch vor dem Verlust an Libido und Potenz. Zwischen dem Beginn der Brustdrüsenvergrößerung und der Entdeckung der Nebennierenrindentumoren vergingen bis zu drei Jahren, ROHOLM und TEILUM (1942).

Die Größe der Brustdrüenschwellung entsprach nach ROHOLM und TEILUM (1942) der Größe einer halben Orange, nach ARMSTRONG und SIMPSON (1948) betrug sie bis zu 7,5 mal 8cm. Die Brustwarzen sind meist stark pigmentiert, Sekretion einer milchigen Flüssigkeit ist möglich.

Bezüglich der Pathogenese der Gyn. wird einstimmig eine Überfunktion der Nebennierenrinde genannt. Die Gyn. ist hier Folge der mammogenen Wirkung von Östrogen, das vom Tumor selbst produziert wird, ÖSTERGAARD (1947), HIGGINS, BROWNLEE und MANTZ JR. (1956), WALLACH u.a. (1957), LEMAIRE und THERET (1960).

Es entsteht dabei, wie histologische Untersuchungen von ARMSTRONG und SIMPSON (1948) und von HIGGINS, BROWNLEE und MANTZ JR. (1956) beweisen, das Bild einer weiblichen Mamma. Dagegen wird von ROHOLM und TEILUM (1942) als Ergebnis ihrer Untersuchungen mitgeteilt, es handele sich um eine deutlich ausgeprägte Fibrose des Bindegewebes mit kompakten wellenartigen Streifen kollagener Fasern. Epitheliale Zellreihen seien vorhanden, zeigten aber nur gelegentlich eine annähernde Lumenbildung. Die biochemischen Untersuchungen erbrachten stark erhöhte Werte für Östrogen im Urin bei meist normalen Gonadotropin- und 17-Ketosteroid-Werten. Nach operativer Entfernung der Tumoren ist eine Normalisierung aller Werte zu beobachten.

5.5.3. Hyperthyreose und Hypothyreose

In einer Untersuchung von ASHKAR u.a. (1970) weisen 37,5 % von 40 Männern mit Hyperthyreose eine Gyn. auf. Die im Folgenden aufgeführten Autoren äußern sich zu der Kombination von Hyperthyreose und Gyn. ohne daß ein direkter Zusammenhang in allen Fällen nachgewiesen wurde: STARR (1935), BALLINGER (1947), BERSON und SCHREIBER (1953), TREVES (1958), STOKES (1962), LARSSON, SUNDBOM und ARSTEDT (1963), BECKER u.a. (1968) und ASHKAR u.a. (1970).

Die Angaben über die zeitliche Zuordnung zwischen der Gyn. und der Hyperthyreose schwanken zwischen einem gleichzeitigen Einsetzen beider Erscheinungen, STARR (1935), BERSON und SCHREIBER (1953) bis hin zum Auftreten der Gyn. zehn Monate nach Feststellung der Hyperthyreose, STARR (1935).

Mit Ausnahme der von STARR (1935) erwähnten Fälle lag bei allen anderen Patienten eine bilaterale Gyn. vor. Die Gyn. verschwindet nach Rückkehr in den euthyreoten Zustand.

ASHKAR u.a. (1970) schreiben zur Ätiologie der Gyn. bei Hyperthyreose, man könne LATS als wichtigen Faktor annehmen, darüberhinaus sei die Ätiologie unbekannt.

MENVILLE (1933) und WHEELER u.a. (1954) nehmen einen Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Gyn. an. Ihren Arbeiten liegen jedoch keine ausreichenden histologischen und klinisch-chemischen Untersuchungen zugrunde, so daß auf eine Auswertung hier verzichtet werden muß.

5.5.4. Hypogonadismus

1. Präpuberaler Hypogonadismus. Über das Auftreten von Gyn. in elf Fällen von präpuberalem Hypogonadismus schreibt HALL (1959).

Das zeitliche Auftreten der Gyn. lag in allen Fällen zwischen dem vierzehnten und 21. Lebensjahr. Die Brustdrüsenschwellung war geringgradig und wurde angesichts der viel augenfälligeren Mangelentwicklung der sekundären Geschlechtsorgane von den Betroffenen als relativ unwichtig betrachtet. Die Schwellungen waren schmerzlos und wiesen keine Sekretion auf. Die Zeit des Bestehens der Gyn. lag zwischen einem und mehr als 20 Jahren.

Dem präpuberalen Hypogonadismus kann eine Anlageschwäche der Keimdrüsen zugrunde liegen, oder es kann eine Mangel-funktion des Hypophysenvorderlappens zur Störung der Funktion der Leydig-Zellen führen.

Die biochemischen Untersuchungen ergeben erniedrigte Gonadotropinwerte im Urin und Normalwerte der 17-Ketosteroide. HALL (1959) lehnt mit Hinweis auf die schon vor Beginn der Therapie festgestellten Brustdrüsenschwellungen die Ansicht ab, daß die zur Therapie verwendeten Choriongonadotropine einen wachstumsfördernden Effekt auf die männliche Brustdrüse haben sollen.

2. KLINEFELTER SYNDROM. Zu dem von KLINEFELTER, REIFENSTEIN und ALBRIGHT (1942) beschriebenen Syndrom gehört das Vorhandensein kleiner Hoden, einer Hyalinose der Basalmembran des Tubulus-Apparates, einer Aspermatogenese, erhöhter FSH-Ausscheidung bei meist normalen 17-Ketosteroid-Werten sowie deutlicher beidseitiger Gyn.. Der ersten Beschreibung lag eine Untersuchung von neun Patienten zugrunde, von denen sechs besonders große, voluminöse Brustdrüsen aufwiesen. Die Vergrößerungen traten im ersten bis sechsten Jahr nach Beginn der Pubertät auf.

Zur Pathogenese der Gyn. in diesen Fällen machen die genannten Autoren die folgenden Angaben: Die Gyn. beim KLINEFELTER SYNDROM sei nicht Folge eines Hyperöstrogenismus, ebensowenig sei sie durch Testosteron allein verursacht.

Die Gyn. sei vielmehr das Ergebnis einer Kombinationswirkung, nämlich der Ausscheidung von Androgen bei nicht vorhandener Inhibin-Sekretion.

Das histologische Bild der Gyn. beim KLINEFELTER SYNDROM zeigt eine tubuläre Form der Gyn. mit und ohne Proliferation des Mantelgewebes.

Die biochemischen Untersuchungen ergeben eine Erhöhung des FSH und eine Erniedrigung der 17-Ketosteroide.

Weitere sechs Fälle von Gyn. bei KLINEFELTER SYNDROM findet man in einer Beschreibung von DODGE, JACKSON und MULDAL (1969).

3. Lebercirrhose. Aus den Beobachtungen von CORDA (1925) und SILVESTRINI (1926) wurde die Erkenntnis hergeleitet, daß bei Lebercirrhose eine Hodenatrophie und Gyn. auftreten können. Die Kombination dieser drei Erscheinungen wird seitdem SILVESTRINI-CORDA-SYNDROM genannt. Bei folgenden Autoren finden sich Angaben zum Auftreten von Gyn. bei Lebercirrhose: PAULA (1930), BERGONZI (1934), EDMONDSON, GLASS und SOLL (1939), LLOYD und WILLIAMS (1947), MITHOEFER und BEAN (1949), BENNET, BAGGENSTOSS und BUTT (1950), GLASS (1950), KARK, MOREY und PAYNTER (1951), HEDINGER (1953), SIRTORI und VERONESI (1957), TREVES (1958) und ANGSTRÖM (1959). Insgesamt beschreiben diese Autoren 60 Fälle von Gyn. bei Lebercirrhose. Eine Hodenatrophie konnte dabei nicht in allen Fällen festgestellt werden. Nach BENNET, BAGGENSTOSS und BUTT (1950) liegt sie in 50 % der Fälle bei Lebercirrhose vor.

Die ein- oder beidseitige Gyn. tritt erst im fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung auf. Sie verursacht keine Schmerzen. In einem von BERGONZI (1934) zitierten Fall besitzt sie die Größe einer Apfelsine.

Zum Verständnis der Pathogenese muß an die Östrogen inaktivierende Funktion der Leber gedacht werden. Bei der cirrhotischen Leber geht diese Fähigkeit verloren, MITHOEFER und BEAN (1949), BENNET, BAGGENSTOSS und BUTT (1950), HEDINGER (1953) und SIRTORI und VERONESI (1957). Entsprechend weist GLASS (1950) in seiner Arbeit auf den ununterbrochenen Hyper-Östrogenismus als Ursache der Gyn. hin.

Abweichend von den genannten Autoren erwähnt ANGSTRÖM (1959) die Möglichkeit eines back-flow von Östrogenen aus der Galle sowie eine Produktion von Östrogenen in der cirrhotischen Leber selber.

Unter dem Mikroskop bot sich BERGONZI (1934) hinsichtlich des Verhältnisses von Fett- und Bindegewebe sowie der epithelialen Anteile zueinander ein der weiblichen Brustdrüse entsprechendes Bild, allerdings ohne Läppchenbildung.

MITHOEFER und BEAN (1949) entdeckten bei der mikroskopischen Betrachtung ihrer Fälle zahlreiche Lymphozyten und Makrophagen, die sie als Folge der östrogenen Aktivität betrachten.

Die biochemischen Werte in der Arbeit von ANGSTRÖM (1959) sind niedrig für 17-Ketosteroide und erhöht für Östrogene.

4. Mangelernährung. Die Gyn. tritt häufig als Folge eines längerdauernden Hungerzustandes oder nach Mangelernährung auf. Für diese Erscheinung sind zwei Gründe zu nennen:

1. Durch die Mangelernährung wird direkt oder indirekt über die Hypophyse die Androgenproduktion gehemmt. Hierdurch entsteht ein Ungleichgewicht der Hormone zugunsten des Östrogens, aus dem sich eine Gyn. entwickeln kann. In einer älteren Arbeit weist HIBBS (1947) auf die mögliche Wirkung der Mangelernährung auf das hypothetische

Hormon INHIBIN=x-Hormon hin. Als Bildungsort dieses Hormons werden die Sertoli-Zellen angenommen. Die Wirkung des Hormons wird in einer Senkung der FSH-Bildung vermutet. HURXTHAL und MUSULIN (1944) nahmen eine Steigerung der Bildung von ICSH an. Die Inhibin-Theorie ist umstritten, BRONSTEIN und SHADAKSHARAPPA (1950).

2. Die am ehesten zutreffende Ursache für die Entstehung einer Gyn. ist in der durch die Mangeler ernährung gestörten Leberfunktion zu sehen, SALTER, KLATSKIN und HUMM (1947). Die gesunde Leber inaktiviert Androgene und Östrogene, wenn sie im Überschuß vorhanden sind, JACOBS (1948). Sie benötigt hierzu Protein und Vitamin B, SIRTORI und VERONESI (1957). Beides ist im Zustand der Mangeler ernährung nicht oder nicht ausreichend vorhanden. Die geschädigte Leber kann nur noch Androgen inaktivieren. Es resultiert eine Hyperösträmie und als deren Folge eine Gyn. Zu diesen beiden Theorien finden sich bei zahlreichen Autoren Hinweise.

Die Annahme einer Hodenunterfunktion durch Mangeler ernährung im Sinne einer verminderten Hormonbildung äußern FROMME und von ZIMMERMANN (1946). KOCH (1948) gibt in seiner Arbeit den Hinweis auf die in der älteren Literatur zu findende Goldschmidt'sche Theorie der Vererbung und erklärt die Gyn. nach fett- und eiweißarmer Ernährung mit der schwach männlichen Determination der betreffenden Individuen. Auch WÄTJEN (1948) betont, daß eine gewisse persönliche Disposition bei Hunger-Dystrophie eine wichtige Rolle spielt, wenn es dabei zur Ausbildung einer Gyn. kommt.

RITSCHEL und SCHULTZE-JENA (1950) sind der Ansicht, daß exogene Faktoren wie Hunger und Eiweißmangel nur auf solche Gonaden schädigend wirken können, die eine endogene Disposition besitzen. Ein gestörtes hormonelles Gleichgewicht ruft nach Ansicht der Verfasser nur dort eine Gyn. hervor, wo eine Anlage im Sinne eines vererbten Intersex vorhanden ist.

Auf die Bedeutung der Leberfunktion zur Aufrechterhaltung eines Hormongleichgewichtes weisen KLATSKIN, SALTER und HUMM (1947) hin. Sie untersuchten 300 amerikanische Soldaten, die aus etwa dreieinhalbjähriger Gefangenschaft gekommen waren. 31 von ihnen hatten während dieser Zeit eine Gyn. Mehr als 100 von ihnen hatten eine Hepatomegalie, 25 in der Vergangenheit eine akute infektiöse Hepatitis. Die so geschädigte Leber ist nicht mehr in der Lage, ihre Inaktivierungsfunktion in ausreichendem Maße aufrechtzuerhalten. GLASS (1950) ist der Ansicht, daß durch Mangelernährung eine ausreichende Inaktivierung der Proöstrogene durch die Leber verhindert werden kann.

SIRTORI und VERONESI (1957) betonen, daß bei gestörter Leberfunktion als Folge von Mangeler ernährung die Leberfunktionstests und der Tastbefund der Leber durchaus normal sein können. Die Verfasser heben weiterhin die Bedeutung der B-Vitamine, besonders von Thiamin und Riboflavin, für den Inaktivierungsmechanismus der Leber hervor. Es ist ihnen gelungen, durch Entzug dieser Vitamine der Leber die Fähigkeit zur Inaktivierung von Östrogen zu nehmen.

5.5.5. Wiederauffütterungs-Gynäkomastie

HIBBS (1947) hat in seiner Untersuchung von Soldaten nach 34-monatiger Gefangenschaft mit Mangeler ernährung ein epidemieartiges Auftreten der Gyn. zu einem Zeitpunkt festgestellt, als die Qualität der Ernährung gerade zugenommen hatte. Der Verfasser beschreibt 500 Fälle von Gyn. nach schwerer prolongierter Mangeler ernährung. Die Patienten waren durchweg zwischen 20 und 30 Jahre alt. Sie hatten kurz vor Ausbruch der Gyn. eine Gewichtszunahme bis zu 50 Pfund zu verzeichnen. Die Ernährung bot inzwischen 1400 Cal., außerdem hatten die Soldaten eine Zeitlang täglich Vitaminkapseln erhalten. Zwei bis drei Wochen nach der Verbesserung der

Ernährungslage kam es zur Ausbildung von Gyn. bei 10 % der Lagerinsassen. Haare, Stimme und Potenz blieben unverändert. Die Hoden wiesen bei der Palpation keine Veränderungen im Sinne einer Atrophie auf.

KLATSKIN, SALTER und HUMM (1947) fanden unter 300 entlassenen amerikanischen Kriegsgefangenen 48 mal eine Gyn.. Bei 31 Patienten war sie während der Hungerzeit entstanden und verschlimmerte sich in sieben Fällen bei Verbesserung der Ernährung, 17mal trat sie erst als Folge der verbesserten Ernährung auf.

Bei JACOBS (1948) ist ein deutlicher Rückgang der Gyn. von dem Zeitpunkt an beschrieben, von dem die kurzzeitig gebesserte Ernährung wieder schlechter wird. Zur Erklärung gibt der Verfasser an, daß die durch Mangelerkrankung geschädigte Leber das unter der verbesserten Ernährung vermehrt anfallende Östrogen nicht verarbeiten kann. Die östrogensensiblen rudimentären Gänge der männlichen Brustdrüse antworten mit einer Hyperplasie. Vom Verfasser wird die Frage aufgeworfen, welcher Faktor bei der Mangelerkrankung die Senkung der hormonalen Funktion bewirkt. Es werden die Steroide Cholesterol und Ergosterol zur Diskussion gestellt. In den vom Verfasser aufgezählten Fällen verschwindet die Gyn. nach etwa sechsmonatiger normaler Ernährung, vermutlich weil in dieser Zeit die Leberfunktion in vollem Umfang wiederhergestellt war.

OVERZIER (1949) berichtet vom Auftreten der Gyn. gleichzeitig mit paradoxer Fettsucht. Dieser Erscheinung ging ein Zustand von Mangelerkrankung verbunden mit Hungerödem voran. Die Gyn. setzte beim Erreichen zwar noch nicht vollwertiger, aber gebesserter Kost ein. Das Hungerödem schädigt nach OVERZIER (1949) die Hypophyse, das Pankreas und die Nebenniere. Die mögliche Hormonentgleisung in der Nebenniere wird vom Verfasser als Ursache der paradoxen Fettsucht mit Gyn. gesehen.

WEITZ (1950) erwähnt die Möglichkeit, daß in der Wiederaufnahme der Hormonproduktion von Hypophyse und Hoden nach verbesserter Ernährung eine zeitliche Verschiebung auftreten kann, die die Ursache einer Gyn. werden kann.

Ähnlich wie JACOBS (1948) ist auch GRUBER (1951) der Ansicht, daß mit Einsetzen einer besseren Ernährung mehr Östrogen gebildet wird und dieses in der geschädigten Leber nicht in ausreichendem Maße zerstört werden kann.

KARK, MOREY und PAYNTER (1951) lehnen die mammogene Wirkung des Östrogens ab und äußern die Annahme, daß andere mammogene Substanzen, Androgen oder Inhibin, nach Verbesserung der Ernährungslage durch das Wachstum der atrophischen Hoden befreit werden und eine Gyn. bedingen. SCHARSACH (1953) stellt die mögliche Atrophie und Involution aller parenchymatösen Organe bei hochgradiger Mangelernährung zur Diskussion. Es erkläre sich daraus auch die Unterfunktion der endokrinen Drüsen. Bei wieder ausreichender Ernährung kann es zu einem Hormonungleichgewicht kommen, da nicht alle Drüsen gleich stark und gleichzeitig stimuliert werden müssen. Bei den Geschlechtsdrüsen kann besonders der Mangel an Vitaminen eine hemmende Wirkung auf die Normalisierung bewirken.

Daß auch psychische Faktoren bei der Ausbildung der Gyn. eine Rolle spielen können, betonen BANSI (1947), WÄTJEN (1948) und SCHARSACH (1953).

5.5.6. Sekundäre Hodenatrophie

Neben den in dieser Arbeit erwähnten Fällen von Hodenatrophie bei Sertoli-Zell-Karzinom, Klinefelter-Syndrom, Lebercirrhose, lepromatöser Orchitis, Bronchialkarzinom und bei der Therapie mit Östrogenen kann eine Hodenatrophie nach Traumen, GOODMAN (1937) und nach Mumps-Orchitiden auftreten. Der Entstehungsmechanismus einer Gyn. auf dem Boden einer Hodenatrophie ist in allen Fällen der gleiche.

Es entwickelt sich infolge der verminderten Produktion an männlichem Sexualhormon, das vom atrophischen Hoden nicht in ausreichender Menge produziert werden kann, ein Hormonungleichgewicht zugunsten der weiblichen Sexualhormone. Dieses verursacht dann die Gyn..

5.5.7. Hypophysentumor

Hypophysentumoren, die selbst keine Hormone produzieren, können das umgebende hormonproduzierende Hypophysengewebe zerstören und so endokrine Symptome hervorrufen. Es kann so nach WOEHLLIG (1929) eine Verkehrung der sexuellen Charakteristika stattfinden. Der Verfasser berichtet über einen 59 Jahre alten Mann, der seit zwei Jahren an Impotenz und zunehmender Gyn. litt. Bei der Untersuchung wurde weibliche Schambehaarung festgestellt. Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen liegen nicht vor. Bei der Autopsie wurde ein chromophobes Hypophysenadenom gefunden.

Ein weiterer Fall von Hypophysentumor und Gyn. ist erwähnt bei MAC CULLAGH, ALIVISATOS und SCHAFFENBURG (1956). Der 26 Jahre alte Patient hatte seit acht Jahren eine bilaterale Gyn.. Auf Druck ließ sich aus der Brustdrüse eine milchige Flüssigkeit abpressen.

Klinisch-chemische Befunde: 17-Ketosteroid - Werte im Normbereich; Östrogen im Urin erhöht; Prolaktin im Urin auffällig niedrig. Röntgenologisch wurde ein Hypophysentumor nachgewiesen.

5.6. GYNÄKOMASTIE BEI NICHT ENDOKRINEN ERKRANKUNGEN

5.6.1. Lepra

In seiner Untersuchung von 842 Leprakranken ermittelt BAPTISTA (1937) ein Auftreten der Gyn. in 8,6 % der Fälle. MUIR (1947) äußert die Ansicht, daß die am weitesten verbreitete Ursache der Gyn. die Lepra sei. Er berichtet dabei in seiner Arbeit über nur einen Fall. Der erwähnte Patient wies Brustdrüsen auf, die größer als bei einer graviden Multipara waren. Der Verfasser hebt hervor, daß die Gyn. bei Lepra gewöhnlich beidseitig auftrete, da meist beide Hoden zerstört seien. BRONSTEIN und SHADAKSHARAPPA (1950) stellen ebenfalls fest, daß die Brustdrüsen bei Leprakranken größer als die von Schwangeren werden können. Die von ihnen untersuchten Patienten klagten über Schmerzen in den betroffenen Brustdrüsen. Es war ein Nachlassen der Libido sowie eine Hodenatrophie festzustellen. Nach Ansicht der Verfasser kann die Gyn. bei Lepra zwei bis zehn Jahre nach Beginn der Erkrankung auftreten.

Zur Entstehung der Gyn. bei Lepra muß auf die nicht selten bei dieser Erkrankung entstehende Orchitis hingewiesen werden. Diese kann zur Hodenatrophie und in der Folge zur Gyn. führen. Bei GRABSTALD und SWAN (1952) wird die Ähnlichkeit zwischen dem Endstadium der leprösen Orchitis und dem Klinefelter-Syndrom erwähnt. Beiden gemeinsam sind Gyn., kleine Hoden, erhöhte Werte von Gonadotropin im Urin und Zerstörung des Keimepithels des Hodens.

Eine weitere Ursache für die Entstehung der Gyn. bei Lepra ist nach GROSS (1956) die gelegentlich bei lepröser Orchitis entstehende Hydrozele testis.

FURNISS (1956) weist auf das hormonelle Ungleichgewicht hin, das durch die Hodenatrophie hervorgerufen wurde. Von HALL (1959) wird das Endstadium der leprösen Orchitis als "erworbenes Klinefelter-Syndrom im Erwachsenenalter" bezeichnet. So ist auch die Pathogenese der Gyn. entsprechend der beim Klinefelter-Syndrom zu denken.

5.6.2. Bronchialkarzinom

Angaben zur Häufigkeit der Gyn. bei Bronchialkarzinom liegen nicht vor. Drei Fälle werden von HARDY (1960), ein Fall von STOKES (1962) erwähnt. OMEN und WILKINS (1970) untersuchten und beschrieben sechs Fälle, während sie weitere 60 zwar registrierten, hierzu aber keine biochemischen Untersuchungen anstellten. POSTERNAK (1970) diagnostizierte bei sieben von 100 untersuchten Patienten mit Bronchialkarzinom eine Gyn. Ein weiterer Fall von Gyn. bei Vorhandensein eines Bronchialkarzinoms stammt aus dem Einsendegut des Pathologischen Instituts der Universität in Mainz vom Jahre 1972.

Die Gyn. bei Bronchialkarzinom kann als erstes Symptom in Erscheinung treten, HARDY (1960). Sie kann sich jedoch auch bis zu zwei Jahren nach der Entdeckung eines anderen ersten Symptoms entwickeln, HARDY (1960). OMEN und WILKINS (1970) verzeichnen einen Rückgang der Gyn. nach Tumor-Exstirpation. Angaben über Stärke und Dauer der Gyn. liegen nicht vor.

Zur Pathogenese schreibt HARDY (1960), er habe in allen drei von ihm beobachteten Fällen eine Hodenatrophie feststellen können. Diese sei als mögliche Folge der Mangelernährung oder der chronischen Erkrankung zu verstehen und könne ihrerseits das Hormonungleichgewicht verursacht haben, auf dessen Boden die Gyn. entstanden sein kann. Der Verfasser stellt weiter zur Diskussion, ob nicht ein östrogenähnlicher Stoff aus dem Tumor selbst die Gyn. verursacht haben könnte. Von OMEN und WILKINS (1970) wird die Gyn. als Manifestation einer Gonadotropin-Produktion von seiten des Tumorgewebes gesehen.

Unter dem Mikroskop bot sich HARDY (1960) das Bild einer Brustdrüse, deren Bindegewebe in ein lockeres, zellreiches, perikanalikulär gelegenes und in ein schmales, zellarmes Areal gegliedert ist. Es liegen somit Formen einer tubulären Gyn. vor.

Aus den bisherigen Erfahrungen und Kenntnissen über die Pathogenese paraneoplastischer Symptome erwächst der Eindruck, daß eine Hormonproduktion des Tumorgewebes als Ursache für die Gyn. wahrscheinlich ist.

5.6.3. Chronische Hämodialyse

Ungeklärt ist bisher der Zusammenhang zwischen der chronischen Hämodialyse-Behandlung bei Nierenversagen und der Gyn., wie er von LINDSAY u.a. (1967), FREEMAN (1968), SCHMITT, SHEHADEH und SAWIN (1968) und in Gynecomastia in chronic Renal Failure (1969) beschrieben wird.

Bei den sechs von LINDSAY u.a. (1967) untersuchten Fällen trat die Gyn. ein bis zwei Monate nach Beginn der Hämodialyse-Behandlung auf. Gleichzeitig nahmen Libido und Potenz nach vorherigem Rückgang wieder zu. SCHMITT, SHEHADEH und SAWIN (1968) stellten bei sechs von sieben Patienten mit chronischem Nierenversagen und Hämodialyse-Behandlung eine vorübergehende bilaterale Gyn. fest. Diese setzte einen halben bis einen Monat nach Beginn der Behandlung ein und dauerte einen bis zehn Monate. Es wird vermutet, daß es sich hier um eine Gyn. vom "refeeding"-Typ handelt, FREEMAN (1968), SCHMITT, SHEHADEH und SAWIN (1968). Ihr Entstehen wird als Folge deriedereinsetzenden Gonadotropin-Sekretion und der damit verbundenen erhöhten Östrogen-Sekretion durch die Leydig-Zellen gedeutet.

5.6.4. Lungentuberkulose

Das Auftreten von Gyn. bei Lungentuberkulose ist selten und von ungeklärter Ursache.

WOODHAM (1938) erwähnt einen Fall. Bei WHEELER u.a. (1954) wird über zwei Fälle berichtet und HALL (1959) gibt einen weiteren Fall an.

Bei dem von HALL (1959) zitierten Fall ergaben die biochemischen Untersuchungen normale Werte für 17-Ketosteroide und für Gonadotropin im Urin. Eine Lebererkrankung konnte mit Hilfe von Leberfunktionsproben ausgeschlossen werden. Als Ursache für die Gyn. bei Lungentuberkulose kann eine krankheitsbedingte Störung des gesamten endokrinen Systems im Sinne einer Involution in Frage kommen.

5.6.5. Traumatische Paraplegie

Die ausführlichsten Untersuchungen zur Frage der Gyn. bei Paraplegikern liegen von COOPER und verschiedenen Mitarbeitern vor. COOPER und HOEN (1949) berichten über sieben Patienten mit Gyn. und COOPER u.a. (1950) untersuchten weitere 16 Patienten, von denen vier eine Gyn. hatten.

Zum Krankheitsbild der Paraplegie gehört eine katabole Stoffwechsellage, die sogar bei ausreichender Ernährung zum Tode durch Verhungern führen kann. Es muß bei dieser Erkrankung mit einer Störung der Leberfunktion gerechnet werden. Bei den vier von COOPER u.a. (1950) untersuchten Paraplegikern mit Gyn. lag eine Hodenatrophie vor.

HALL (1959) hält diese Hodenatrophie für die Ursache der Gyn.. Er lehnt die Entstehung einer ernährungsbedingten Gyn. in diesem Zusammenhang mit Hinweis auf das Einsetzen der Schwellung schon zum Zeitpunkt des Hungerns ab. Die ernährungsbedingte Gyn. setzt nach Verbesserung der Ernährungslage ein.

Bei diesen Patienten wurden niedrige 17-Ketosteroid-Werte gefunden. Gonadotropin und Östrogene im Urin fehlten gelegentlich völlig. Es wurden jedoch auch niedrige und erhöhte Östrogen-Werte gefunden.

COOPER und HOEN (1949) weisen darauf hin, daß es sich in den untersuchten Fällen um ein traumatisch bedingtes KLINEFELTER SYNDROM durch Rückenmarksschäden handeln kann.

5.7. MEDIKAMENTÖS INDUZIERTES GYNÄKOMASTIE

5.7.1. Gynäkomastie bei der Therapie des Prostata-Karzinoms

Bei der Behandlung des Prostata-Karzinoms hat sich eine hormonelle Kastration mit weiblichen Sexualhormonen als günstig erwiesen. Den Erfolg dieser Therapie sieht FROMME (1948) in der Anregung der Mesenchymzellen, die als Schlummerzellen in den sekundären Geschlechtsorganen liegengelassen seien. Durch die Behandlung soll eine Verstärkung des mesenchymalen Abwehrapparates erfolgen.

GARDINI (1948) erwähnt in seiner Arbeit einen Fall von Gyn. nach Östrogentherapie des Prostata-Karzinoms. Bei SCHULTZE-JENA (1950) sind fünf Fälle beschrieben. Ein weiterer Fall findet bei SIRTORI und VERONESI (1957) Erwähnung.

Der von GARDINI (1948) beschriebene Patient entwickelte nach vierzehnmonatiger Behandlung mit östrogenen Substanzen eine bilaterale Gyn. In der linken Brustdrüse fand später eine Umwandlung in ein Karzinom statt. Bei den von SCHULTZE-JENA (1950) erwähnten Fällen setzte die Gyn. frühzeitig und parallel zur Cyren-A Behandlung ein. Die Patienten erhielten einige Male im Abstand von vier Wochen 50-100 mg Cyren-A. Danach erfolgte eine Reduktion auf 10-20 mg/Monat. In den meisten Fällen war die Brustdrüsenanschwellung schmerzhaft. Der von SIRTORI und VERONESI (1957) beobachtete Patient entwickelte nach der Östrogen-Therapie eine beidseitige sezernierende Gyn..

ZINGG und HEINZEL (1968) äußern die Ansicht, es handele sich bei der Gyn. nach Östrogen-Therapie um einen fast regelmäßigen klinischen Befund. Die Verfasser teilen die Beobachtung mit, daß die Gyn. nach Behandlung des Prostata-Karzinoms in den meisten Fällen gleichmütig ertragen wird und die Patienten nur gelegentlich über Druckgefühl und Hypersensibilität auf der betroffenen Seite klagen.

Von HAURI und ZINGG (1971) wird die Gyn. nach Östrogen-Behandlung in Verbindung mit Juckreiz, ziehenden und sogar quälenden Schmerzen beschrieben.

Hinsichtlich der Pathogenese der Gyn. bei der Behandlung des Prostata-Karzinoms müssen zwei Faktoren erwähnt werden. 1. Durch die Orchiektomie, die in vielen Fällen durchgeführt wird, wird der Ort der Androgen-Produktion ausgeschaltet. 2. Man kann eine hormonelle Kastration mit östrogenen Substanzen durchführen. SCHULTZE-JENA (1950) weist ausdrücklich auf die mammo gene Wirkung der Keimdrüsenhormone hin. Die ursprünglich bisexuell angelegte Brustdrüse erhalte durch die Keimdrüsenhormone ihre Differenzierung. Die Wirkung hoch dosierter Östrogene setze sich auch ohne gewebliche Disposition der Patienten durch.

Bei der histologischen Untersuchung seiner Gyn.-Präparate stellt SCHULTZE-JENA (1950) eine Fibromatose des Zwischen- gewebes mit sekundärer Hyalinose und schleimiger Degeneration fest. Außerdem liegen Erweiterung und Vermehrung der Ausführungsgänge sowie eine epitheliale Proliferation vor. Das Epithel ist mehrschichtig, verschließt gelegentlich die Lichtungen und weist papilläre Formationen auf. Im Stützgewebe zeigen sich dem Verfasser keine Unterschiede zu Schnitten von Gyn. mit anderer Genese. Drüsenendstücke hat der Verfasser nicht gesehen. SIRTORI und VERONESI (1957) stellen bei der Durchmusterung ihrer Präparate fest, es bestünde kein Unterschied zwischen der Gyn. mit hormoneller und der mit anderer Genese. SCHWARTZ und WILENS (1963) beschreiben dagegen nach der mikroskopischen Untersuchung von 28 Fällen von Gyn. nach prolongierter Östrogen-Therapie bei Prostata-Karzinom eine vollständige Entwicklung weiblicher Brustdrüsenstrukturen in acht Fällen.

Vorbestrahlung:

Wie SCHULTZE-JENA (1950) betonen auch ZINGG und HEINZEL (1968), daß die Östrogene auf das Mammagewebe eine starke formative Wirkung ausüben. Die Verfasser erzielten bei vier Patienten, die sich nach Beginn der Hormon-Therapie einer Röntgenbestrahlung unterzogen, keinen wesentlichen Rückgang der Gyn.. Dagegen bekamen von acht vorbestrahlten Patienten sechs im Verlaufe der Hormon-Therapie keine Gyn.. Bei zwei dieser acht Patienten wurde eine nur geringe Vergrößerung festgestellt. Für beide Gruppen war eine Herddosis von 800 Rad gewählt worden. Nach Ansicht der Verfasser müßte die wirksame Herddosis bei hormonell induzierter Gyn. 3 000 Rad betragen. Die Behandlung mit so hohen Dosen wird jedoch mit Hinweis auf das Risiko bleibender Hautveränderungen abgelehnt. Auch HAURI und ZINGG (1971) betonen, daß sich durch Röntgen-Bestrahlung die Gyn. nach Östrogen-Therapie stark eindämmen oder sogar verhindern läßt.

Die Verfasser führten bei 76 Patienten vor der verordneten Östrogen-Gabe eine prophylaktische Röntgenbestrahlung durch. 46 Patienten standen zur Nachuntersuchung zur Verfügung. Von ihnen hatten 30 bei leichter Vergrößerung der Brustdrüsen keine Beschwerden, 12 klagten über minimalen Juckreiz und sechs Patienten gaben leichte Schmerzen an.

5.7.2. Östrogene

Östrogene werden angewendet zur Therapie des Prostatakarzinoms, bei männlicher Hypersexualität, bei Magenulcus und bei Akne juvenilis. Auch unbeabsichtigt kann der männliche Organismus mit ihnen in Berührung kommen, wie es der Fall war bei einigen Arbeitern, die mit der Herstellung von Stilbestrol beschäftigt waren. Weiterhin ist der Fall eines vier Jahre alten Jungen mit Gyn. bekannt, dessen Mutter ebenfalls mit der Herstellung von Stilbestrol zu tun hatte. Die östrogene Substanz ist in diesem Fall durch die Schleimhäute des Respirationstraktes aufgenommen worden.

Die Symptome verschwanden, nachdem die Mutter den Arbeitsplatz gewechselt und die Wohnung gründlich gereinigt hatte, PROUTY (1953). DUNN (1940) behandelte einen Sexualverbrecher, der gesteigerte Testosteron- und Gonadotropinwerte hatte, mit insgesamt 480 mg eines Östrogenpräparates. Der Patient bemerkte schon nach 425 mg eine Empfindlichkeit unter beiden Brustwarzen. Am 96. Tag befand sich nach der Injektion von insgesamt 480 mg hinter beiden Brustwarzen je eine harte, feste Masse. Ihr Durchmesser betrug 6 cm, die Dicke etwa 2,5 cm. Der Tumor war gegen die Umgebung gut abgrenzbar und frei beweglich unter der Haut. FREUDENBERG (zit. bei LÖER 1960) injizierte sich im Selbstversuch innerhalb von 19 Tagen 190 mg Östradiolbenzoat. Der Verfasser bemerkte am zwölften Tag Schmerzen und später einen Tumor im Mamillenbereich. Am 19. Tag war die Schwellung pflaumengroß. Es konnte eine kolostrumähnliche Flüssigkeit gewonnen werden. Die Schwellung verschwand innerhalb von drei Monaten nach der letzten Injektion. Von GILL (1942) wird über einen Patienten berichtet, der zur Behandlung seiner Brustdrüsenanschwellung Stilbestrol bekam, wodurch die Schwellung noch an Umfang zunahm. FITZSIMONS (1944) beobachtete eine Gruppe von 38 Arbeitern, die mit der Herstellung stilbestrolhaltiger Medikamente beschäftigt waren. Sie waren zwischen zwei Wochen und 18 Monaten an diesem Arbeitsplatz beschäftigt gewesen. 20 von ihnen entwickelten vier Tage bis drei Wochen nach Beginn der Arbeit an diesem Platz eine Gyn. Die Schwellungen traten meist einseitig auf oder auf beiden Seiten nacheinander.

Über die Wirkung örtlich angewandten Follikel-Hormons bei sechs Männern im Alter zwischen 22 und 69 Jahren schreibt KUHNERT (1951). Es wurde bei diesen Männern jeweils die linke Brustwarze mit Follikel-Hormon in alkoholischer Lösung, die rechte mit alkoholischer Lösung allein behandelt.

Nach der Anwendung von 1000 IE/die traten nach vierzehn bis 22 Tagen links Vergrößerung der Mamille und des Warzenhofes auf. Es resultierte eine Gyn.

Wegen Magenulkus erhielt ein 28 Jahre alter Mann 28 mg eines Östrogenpräparates. Nach 14 Tagen wird vom Patienten eine schmerzhaftige Brustdrüsenschwellung angegeben. Dieser Fall wurde von MORGUTTI (1950) dargestellt.

FRENKEL (1953) gibt in seiner Arbeit Bericht über drei ungewöhnliche Fälle von Gyn. nach Bluttransfusion. Es handelte sich in allen drei Fällen um Blut von jungen Frauen mit relativ hohem Östrogengehalt.

Ein 16 Jahre alter Junge entwickelte unter der Behandlung mit Östromon-Salbe eine Verhärtung unter beiden Mamillen und in wenigen Tagen eine Vergrößerung und Pigmentierung der Mamillen. Nach zwei Wochen waren submamillär erbsgroße Drüsenkörper tastbar. Bei unveränderter Pigmentierung war die Mamillenhypertrophie vier Wochen nach Absetzen der Salbe nahezu verschwunden. Der beschriebene Fall findet sich in einer Arbeit von GOEBEL (1969). Ein Fall von Gyn. bei der Therapie des Prostatakarzinoms mit Diäthylstilbestrol findet Erwähnung bei HENDRIKSON und ANDERSON (1970). Der 62 Jahre alte Patient entwickelte nach zweimonatiger Therapie eine symmetrische Vergrößerung beider Brustdrüsen.

Einen weiteren Fall von iatrogener Gyn. beobachteten TOYOSI und SCHIRREN (1970). Hier wurde Depot-Östromon zur Therapie einer Akne vulgaris gegeben. Es entstanden bei dem Patienten kleinapfelgroße Drüsenkörper. Eine Rückbildung der so entstandenen Gyn. ist nach Ansicht der Verfasser nicht zu erwarten, da nach ausreichender exogener Stimulation die körpereigenen Östrogene zur Aufrechterhaltung des Zustandes ausreichen. Die Verfasser empfehlen eine Operation.

Die Gabe von Östrogen verursacht im männlichen Organismus außer Gyn. den Verlust von Libido und Potenz, eine Zerstörung des Keimepithels des Hodens, Verdickung der Tubulus-Membran und interstitielle Fibrose. Es kann außerdem zu einer Abnahme der Zahl der Leydig-Zellen und einer Hodenverkleinerung kommen. In ausreichender Menge angewendet haben die Östrogene eine hemmende Wirkung auf die Funktion des Hypophysenvorderlappens, DUNN (1940). Wie die von FITZSIMONS (1944) beschriebenen Fälle zeigen, setzt die direkte Wirkung der Östrogene auf das Brustdrüsengewebe schon nach kleinsten Mengen ein, von denen das Hodengewebe jedoch noch unbeeinflusst bleibt. Bei Kindern scheint gegenüber Östrogenen eine erhöhte Empfindlichkeit vorzuliegen, HALL (1959).

Die Annahme, daß die Östrogene auf das Brustdrüsengewebe direkt und nicht indirekt über eine Hodenveränderung und Hypophysenstörung wirken, wird von den Ergebnissen der biochemischen Untersuchungen unterstützt. Es können bei bestehender Gyn. normale 17-Ketosteroid-, Gonadotropin- und Östrogen-Werte vorliegen.

Das histologische Bild der Östrogeninduzierten Gyn. unterscheidet sich deutlich von zahlreichen anderen Formen, da es häufig dem lobulären Typ angehört. HENDRICKSON und ANDERSON (1970) sehen eine Ähnlichkeit zum Brustdrüsengewebe der reifen Frau. Bei der Durchmusterung dieser Präparate stellten die Verfasser durch Sekretvorgänge ekstatische Gänge fest, die Proteinkoagel enthielten. Das Gangepithel war doppelreihig und vakuolisiert. In den hyperplastischen Lobuli fand sich deutlich azinöses Gewebe.

Abschließend kann zur Pathomorphologie gesagt werden, daß langdauernde Östrogenbehandlung das Bild einer weiblichen Brustdrüse hervorrufen kann. Die Erscheinung ist meist nicht reversibel. Ein Übergang in ein Karzinom konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

5.7.3. Androgene

Gyn. nach Anwendung von Methyl-Testosteron wird beschrieben von MAC CULLAGH und ROSSMILLER (1941) sowie von PRATT (1942) und HALL (1959). Die Gyn. tritt nicht regelmäßig und meist erst nach langdauernder Anwendung des Medikaments auf. Sie läßt sich gelegentlich schon durch einen Wechsel des Anwendungsmodus beseitigen.

Da bekanntlich der Körper in der Lage ist, Androgene in Östrogene zu verwandeln, läßt sich in diesem Vorgang eine mögliche Ursache für die Entstehung der Gyn. nach Androgengabe sehen.

5.7.4. Choriongonadotropin

Über die Entstehung der Gyn. nach Injektion von Choriongonadotropin liegen nur wenige Angaben vor, MADDOCK und NELSON (1952) und HALL (1959). Als Ursache der Gyn. in diesem Zusammenhang wird eine Stimulation der Leydig-Zellen durch das Choriongonadotropin angenommen. Die Zellen steigern daraufhin ihre Östrogenproduktion. Es handelt sich also um eine indirekte Wirkung des Choriongonadotropins auf das Brustdrüsengewebe.

Biochemische Befunde: Schon 24 Stunden nach der Injektion von Choriongonadotropin waren die Werte für Östrogene und 17-Ketosteroide im Urin erhöht.

5.7.5. Nebennierenrindenhormone

Zur Behandlung des MORBUS ADDISON haben sich natürliche und synthetische Nebennierenrindenhormone wie ESCHATIN und DOCA bewährt. Diese können jedoch eine Gyn. verursachen. Fallbeschreibungen liefern: EDWARDS, SHIMKIN und SHAVER (1938), LAWRENCE (1943) und RAHLEY und PHILIPSBORN JR. (1944).

Da unbehandelte Patienten mit MORBUS ADDISON keine Gyn. bekommen, können mit Sicherheit die genannten Medikamente als auslösende Faktoren betrachtet werden.

Der Mechanismus der Brustdrüsenstimulation ist unbekannt. Möglich ist, daß die Hormone im Körper eine Umwandlung erfahren und dabei entstandene Stoffwechselprodukte oder aber die genannten Substanzen selbst das Brustdrüsenwachstum fördern.

5.7.6. Digitalis

Folgende Autoren erwähnen einen Zusammenhang zwischen Gyn. und Digitalispräparaten: LE WINN (1953), PLICHET (1955), RUHRMANN (1956) und HALL (1959).

Die Gyn. tritt gewöhnlich im Stadium der Besserung der cardialen Beschwerden auf. Sie erfährt nach Absetzen der Therapie eine schnelle Rückbildung und tritt bei Wiederbeginn der Therapie erneut auf. Bei langdauernder Behandlung setzt nach einigen Monaten ein leichter Rückgang der Brustdrüsenanschwellung ein. Das Erscheinungsbild der Gyn. ist unabhängig von Dosierung und Dauer der Digitalisbehandlung, HALL (1959).

Zur Pathogenese der Gyn. unter Digitalisbehandlung gibt LE WINN (1953) in seiner Arbeit über vierzehn Fälle die beste Erklärung. Der Verfasser weist auf die Ähnlichkeit der Digitalis-Aglykone mit einem Radikal der Steroidhormone hin. Er vermutet eine Umwandlung der Digitalispräparate per Fehlsteuerung in der Leber in östrogene Stoffe. Seine Patienten waren zwischen 53 und 77 Jahre alt. In diesem Alter darf eine relative Verarmung an Androgenen angenommen werden, wodurch die Östrogene sehr schnell ein Übergewicht erlangen können. Dieses kann dann die Gyn. verursachen.

Biochemische Befunde: Vier der von LE WINN (1953) erfaßten sieben Patienten zeigten eine Leberfunktionsstörung, die mit Hilfe des Bromsulphthalein-Testes festgestellt wurde. Eine Gyn. auf dem Boden dieser Störung erscheint jedoch ausgeschlossen, da die Gyn. im Stadium der cardialen Kompensation auftritt, in dem auch die Leberfunktion weitgehend normalisiert ist.

5.8. RÖNTGENBESTRAHLUNG UND GYNÄKOMASTIE

Die Angaben über den Zusammenhang zwischen Röntgenbestrahlung nach Orchiektomie und der Gyn. sind nicht zahlreich. WOODHAM (1938) beobachtete bei zwei orchiectomierten Patienten nach der Röntgenbestrahlung eine Gyn.. In beiden Fällen war die Schwellung schmerzhaft und entwickelte sich zu einer bilateralen Gyn.. Die Schwellungen setzten sieben Monate bzw. zwei Jahre nach Beginn der Röntgenbehandlung ein. Bei dem ersten Patienten wurde nach linksseitiger Orchiektomie das gesamte Becken, das Skrotum und die rechte Hälfte des Abdomens bestrahlt, beim zweiten Patienten nach rechtsseitiger Orchiektomie die paraaortalen Drüsen. Biochemische Untersuchungen zu diesen Fällen liegen nicht vor, so daß zur Pathogenese der Gyn. hier nur die Vermutung geäußert werden kann, daß der jeweils noch verbliebene Hoden in seiner Funktion durch die Röntgenbestrahlung gestört wurde. Hierbei kann ein hormonales Ungleichgewicht zugunsten der Östrogene resultieren.

5.9. HEREDITÄRE GYNÄKOMASTIE

In der Frage der Vererbung der Gyn. herrscht in der älteren Literatur keine Einigkeit. Von SAWITZKY (1894) und MOSZKOWICZ (1927) wird die Vererbbarkeit der Gyn. bejaht. MOSZKOWICZ (1927) weist in seiner Arbeit auf die bekannte Goldschmidt'sche Theorie der Vererbung hin. Von CHEATLE und CUTLER (1931) und KARSNER (1946) wird eine mögliche Vererbung der Gyn. verneint.

Auch hinsichtlich des Vererbungsmodus gibt es keine Einigkeit. FERRIMAN (1954) hält einen rezessiven Erbgang für möglich, wogegen LJUNDBERG (1960) rezessive und dominante Vererbung annimmt. Nur dominante Vererbung wird von FETSCHER (1926) beschrieben. Ohne Angabe des möglichen Erbgangs wird eine hereditäre Gyn. außerdem von BONHOFF (1962), WALLACH und GARCIA (1962) und ROSEWATER, GWINUP und HAMWI (1965) beschrieben.

Der Gedanke, daß die Gyn. vererbbar ist, geht auf Beobachtungen dieser endokrinen Störung bei Jugendlichen in Familien zurück, deren männliche Mitglieder alle, manchmal sogar zugleich einen Schwellungszustand der Mammae aufwiesen.

Im älteren Schrifttum wird diese Frage daher mehr bejaht als im neueren, seitdem bekannt ist, daß es sich bei der Gyn. um einen hormonellen Reizzustand handelt.

5.10. FAMILIÄRE GYNÄKOMASTIE

Nur wenige Autoren beschreiben ein familiäres Auftreten der Gyn. KUHNKE (1949) berichtet von einem 57-jährigen Mann mit Gyn., dessen beide Söhne ebenfalls Gynäkomasten sind. Der Vater bekam nacheinander auf beiden Seiten eine Gyn. und unterzog sich jedesmal einer Operation. Bei dem älteren Sohn trat die Gyn. nacheinander mit dreizehn und 16 Jahren je auf einer Seite auf, wogegen der jüngere Sohn mit 15 Jahren die Vergrößerung einer Seite bemerkte.

Bei BARTAK (1955) findet man unter 20 Fällen von Gyn. viermal die Angabe, es handele sich um eine familiäre Form. Eine solche Form der Gyn. soll auch bei drei von WALLACH und GARCIA (1962) beschriebenen Fällen vorliegen. Es handelt sich um zwei Brüder und ihren Vater, die alle drei Gynäkomasten sind. Die Verfasser vertreten die Ansicht, daß als Erklärung für das von ihnen beschriebene Phänomen nur eine vererbte erhöhte Gewebeempfindlichkeit gegenüber bestimmten Hormonen in Frage kommt. Endokrino-pathien oder andere Erkrankungen konnten bei den drei Patienten nicht nachgewiesen werden.

Drei Brüder mit Gyn., deren Vater in seiner Jugend ebenfalls vorübergehend eine Gyn. hatte, sind bei VAGUE u.a. (1965) erwähnt. Die biochemischen Untersuchungen ergaben in diesen Fällen im Normbereich liegende Östrogen-metabolite. LTH im Urin war in einem Fall leicht, in einem stärker erhöht.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die krankhafte Vergrößerung der Mamma virilis wird klinisch und pathomorphologisch als Gynäkomastie bezeichnet. Die Gyn. ist ein polyätiologisches Symptom, das sich in einer Proliferation der epithelialen und mesenchymalen Anteile des Drüsenkörpers äußert.
2. Nach Grad und Form der Drüsenproliferation werden eine häufig auftretende tubuläre Form und eine seltene lobuläre unterschieden. Nur unter dem Einfluß von kombinierten Hormonwirkungen (Östrogene und Gestagene) kann eine der Laktation vergleichbare Sekretion in der Mamma virilis stattfinden.
3. Aus dem Einsendegut des Pathologischen Instituts der Universität Mainz wurden 161 Fälle von Gyn. pathologisch untersucht. Die gefundenen Ergebnisse wurden auf ihre Beziehung zum Alter der Patienten geprüft. 157 der untersuchten Fälle waren vom tubulären Typ, vier vom lobulären Typ.
4. Ergebnisse.
 - 4.1. Hinsichtlich der Altersverteilung der 161 untersuchten Fälle zeigte sich, daß die Gyn. besonders häufig in den Altersgruppen von 10-19 Jahren und von 60-69 Jahren auftritt.
 2. Das Stroma weist bei der Gyn. fibrös-hyaline Veränderungen auf, die, wie unsere Untersuchungen zeigen, deutlich vermehrt bei den über 50-Jährigen zu finden sind.
 3. Es zeigt weiterhin ein zirkumduktulär gelegenes Mantelgewebe, welches mit zunehmendem Alter des Patienten breiter wird.

4. Das Epithel bei der Gyn. ist mehrreihig und weist häufig papilläre Proliferation auf. Es kann jedoch auch atrophisch sein. In 90 Fällen fanden sich in den Drüsengängen Anzeichen einer Sekretionsleistung des Epithels.
 5. Das Vorhandensein von Sekret bewirkt cystische Gangerweiterungen.
 6. Ektatische Gänge gehören zum Regelbefund der Gyn.
5. Literarische Studien zur Pathogenese der Gyn. ergeben ein umfangreiches Spektrum endokrinologischer und medikamentöser Konstellationen mit mammotropen Wachstumsimpulsen. Der Entstehungsmodus der Gyn. bei nicht endokrin bedingten Erkrankungen wie Lepra, Bronchialkarzinom, Tuberkulose und nach Hämodialyse ist noch nicht ganz geklärt.
- Es wird ferner kritisch zur Frage der Heredität und familiären Disposition Stellung genommen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDREWS, E. and O.F. KAMPMEIER:
Swelling of the male breast.
Surg.Gynec.Obstet. 44, 30-38 (1927)
2. ANGSTRÖM, T.:
Gynekomasti vid Levercirrhos.
Särtryck ur Nordisk Medicin, 61, 678-684 (1959)
3. ARMSTRONG, C.N. and J. SIMPSON:
Adrenal feminism due to carcinoma of the adrenal cortex.
Brit.med.J. 1, 782-784 (1948)
4. ASHKAR, F.S. u.a.:
Gynecomastia and Mastoplasia in Graves'Disease.
Metabolism 19, 946-951 (1970)
5. BÄSSLER, R. und A. SCHÄFER:
Elektronenmikroskopische und experimentelle Untersuchungen zur Morphologie der Gynäkomastie.
Verh.dtsch.Ges.-Path. 52, 491-498 (1968)
6. BÄSSLER, R. und A. SCHÄFER:
Elektronenmikroskopische Cytomorphologie der Gynäkomastie.
Virchows Arch.path.Anat. 348, 356-373 (1969)
7. BAILEY, H.:
Studies in the male breast.
Lancet 5260, 1258-1260 (1924)
8. BALLINGER, J.:
The co-existence of hyperthyroidism and prepuberal eunuchoidism in a male.
J.clin.Endocr. 7, 566-573 (1947)
9. BANSI, H.W.:
Die Mangelfettsucht (Lipophile Form der Dystrophie).
Med.Klin. 10, 397-403 (1947)
10. BAPTISTA, L.:
A Gynecomastia na Lepros.
Rev.brasil. de leprol. 5, 193-259 (1937)
11. BARTAK, V.:
Einige Bemerkungen über die theoretische und klinische Problematik der Gynäkomastie.
Endokrinologie, 33, 22-38 (1955)

12. BAUER, K.H.:
Zur Chemotherapie des Krebses mit mutativen Stoffen,
insbesondere über mutative Syncarcinolyse.
Klin.Wschr. 27, 159-163 (1949)
13. BECKER, K.L. u.a.:
Gynecomastia and hyperthyroidism. An endocrine and
histological investigation.
J.clin.Endocr. 28, 277-285 (1968)
14. BENNET, H.S., A.H. BAGGENSTOSS and H.R. BUTT:
The testis, breast and prostate of men who die of
cirrhosis of the liver.
Amer.J.clin.Path. 20, 814-828 (1950)
15. BERGERET, A. u.a.:
Cancer métastasique du testicule, gynécomastie.
Étude hormonale.
Bull.Soc.méd.Hôp. Paris 53, 849-856 (1937)
16. BERGONZI, M.:
Gynäkomastie und Lebercirrhose.
Virchows Arch.path.Anat. 293, 697-723 (1934)
17. BERKA, F.:
Die Brustdrüse verschiedener Altersstufen und
während der Schwangerschaft.
Frankfurt.Z.Path. 8, 203-256 (1911)
18. BERSON, A. und S.C. SCHREIBER:
Gynecomastia and hyperthyroidism.
J.clin. Endocr. 13, 1126-1128 (1953)
19. BERTELS:
Über mastitis chronica (cystica) und ihren Übergang
in Karzinom. Dtsch.Z.Chir. 124, (1913)
20. BOEMKE, F. und K.BIRKLE:
Zur Ätiologie der Fibrosis Mammarum virilis.
Klin.Wschr. 27, 93-96 (1949)
21. BONHOFF, H.:
Über Ursache und familiäres Auftreten von Gynäkomastie.
Z.Konstit.-lehre (Berlin) 12, 528-532 (1962)
22. BONN, H.K. and N.EVANS:
Extragenital chorioepithelioma in male with associated
gynecomastia, report of a case.
Amer.J.Surg. 58, 125-132 (1942)

23. BORDASCH, F.:
Die Gynäkomastie.
Zbl.Chir. 4, 245-258 (1951)
24. BREDT, H.:
Über Wesen und Formen der Gynäkomastie.
Z.Kunst.-lehre 17, 29-54 (1932)
25. BRONSTEIN, J.P. and E.CASSORLA:
Breast enlargement in pediatric practice.
Med.Clin.N.Amer. 30, 121-133 (1946)
26. BRONSTEIN, J.P. and K.S. SHADAKSHARAPPA:
Gynecomastia
Aus: S.Soskin, Progr.clin.Endocr.New York 1950,
448-454
27. BÜRGI, H. und CHR. HEDINGER:
Histologische Hodenveränderungen im hohen Alter.
Schw.med.Wschr. 47, 1236-1239 (1959)
28. BÜRGI, C.:
Beitrag zur Kenntnis der Gynäkomastie.
Med.Diss.Zürich 1902
29. CAVALCABO, G.:
La displasia fibro-epiteliale della mammella maschile
intesa come equivalente della fibrosa cistica della
mammella muliebre e considerata nei rapporti con le
cosidotte ginecomastie.
Arch.Vecchi anat.pat. (Firenze) 12, 2, 507-533 (1949)
30. CHEATLE, G.L. and M.CUTLER:
Tumours of the breast. Their pathology, symptoms,
diagnosis and treatment.
London 1931
31. CONSTEN, A.:
Über diffuse Fibromatose der Brustdrüse beim Manne.
Dtsch.Z.Chir. 167, 264-281 (1921)
32. COOKE, J.V.:
Chorio-Epithelioma of the testicle.
Bull.Johns Hopk.Hosp. 26, 215-221 (1915)
33. COOPER, J.S. and T.I.HOEN:
Gynecomastia in paraplegic males. Report of seven cases.
J.clin.Endocr. 9, 457-461 (1949)
34. COOPER, J.S. u.a.:
Metabolic consequences of spinal cord injury.
J.clin.Endocr. 10, 858-870 (1950)

35. CORDA, L.:
Sulla c.d. reviviscenza delle mammella maschile
nella cirrosi epatica (Nota preventiva).
Minerva med. 1067-1069 (1925)
36. CRAXI, P.:
The histogenetic analogy of various forms of dysplasia
fibrosa of the male breast.
Schweiz.med.Wschr. 87, 61-63 (1957)
37. DABELOW, A.:
Die Milchdrüse.
Hdb.d.mikroskop.Anatomie des Menschen.
3.Bd. 3.Auflage, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
38. DALGAARD, J.B. und F. HESSELBERG: Interstitial cell
tumors of the testis. Two cases and survey. Acta path.
microbiol.skand. 41, 219-234 (1957)
39. De CHOLNOKY, T.:
Benigne fibrous tumors of the male breast.
Amer.J.Surg. 30, 298-304 (1935)
40. DODGE, O.G., A.W. JACKSON and S. MULDAL:
Breast cancer and interstitial cell tumor in a patient
with Klinefelter's Syndrome.
Cancer 24, 1027-1032 (1969)
41. DUNN, G.W.:
Stilbestrol-induced gynecomastia in the male.
Amer.J.med.Sci. 115, 2263-2264 (1940)
42. EDMONDSON, H.A., S.J.GLASS and S.N.SOLL:
Gynecomastia associated with cirrhosis of the liver.
Proc.Soc.exp.Biol. (NY) 42, 97-99 (1939)
43. EDWARDS, R.A., M.B. SHIMKIN and J.S. SHAVER:
Hypertrophy of breast due to injections of adrenal
cortex extract in man with Addison's Disease.
Amer.J.med. Sci. 111, 412-414 (1938)
44. EISENSTODT, H.B. and J.L.PETRY:
Testicular interstitial cell tumor with feminization
in the adult male.
J.Urol. (Baltimore) 78, 428-434 (1957)
45. ERDHEIM, S.:
Über Gynäkomastie.
Dtsch.Z.Chir. 208, 181-225 (1928)

46. FERRIMAN, D.G.:
Gynecomastia in two brothers.
Brit. med. J. 2, 685-686 (1954)
47. FETSCHER, R.:
Zur Vererbung der Gynäkomastie.
Z.Sex.-wiss. (Berlin) 13, 208-210 (1926)
48. FISHER, E.R. and D.L. CREED:
Nature of periductal stroma in gynecomastia.
Lab.Invest. 5, 267-275 (1956)
49. FITZSIMONS, M.P.:
Gynecomastia in stilbestrol-workers.
Brit.J.industr.Med. 1, 235-237 (1944)
50. FREEMAN, R.M., R.L. LAWTON and M.O. FEARING:
Gynecomastia an endocrinologic complication of
hemodialysis.
Ann. intern. Med. 69, 67-72 (1968)
51. FRENKEL, M.:
Eine bislang unbekannte Ursache der Gynäkomastie.
Münch.med.Wschr. 95, 653-654 (1953)
52. FROMME, A. und B.von ZIMMERMANN:
Über in der Kriegs- und Nachkriegszeit eingetretene
Veränderungen im chirurgischen Krankengut und ihre
Ursachen.
Ärztl. Wschr. 15/16, 233-243 (1946)
53. FROMME, A.:
Theorie der Wirkung der weiblichen Sexualhormone
beim Prostatacarcinom.
Votr.geh.auf d.2.Tagung d.Ges.f.Chir.a.d.Univ.
Leipzig am 16.Okt. 1948.
54. FURNISS, A.L.:
The testis in leprosy.
Indian J.med.Sci. (Bombay) 10, 506-510 (1956)
55. GARDINI, F.:
Ginecomastia con degenerazione cancerigna in
prostatico dopo trattamento estrogeno.
Oncologia (Basel) 1/3, 129-142 (1948)
56. GILBERT, J.B.:
Studies in malignant testis tumors: Syndrome of
choriogenic gynecomastia. Report of 6 cases and
review of 129.
J.Urol. (Baltimore) 44, 345-357 (1940)

57. GILL, G.W.:
Gynecomastia or male mammary hypertrophy.
J.roy.nav.med.Serv. 28, 333-341 (1942)
58. GLASS, S.J.:
The influence of the liver on sex endocrine functions.
Aus: S.Soskin, Progr.clin.Endocr. New York 1950,
498-503
59. GOEBEL, M.:
Mamillenhypertrophie mit Pigmentierung nach lokaler
Östrogen Therapie im Kindesalter.
Hautarzt 11, 521f(1969)
60. GOODMAN, B.A.:
Gynecomastia with concomitant testicular atrophy.
Amer.J.Surg. 35, 121 (1937)
61. GOOEL, E.F.:
Gynecomastia with report of seven cases.
Surgery 15, 938-943 (1944)
62. GRABSTALD, H. and L.L.SWAN:
Genitourinary lesions in leprosy; with special
reference to problem of atrophy of testes.
Amer.J.med.Sci. 149, 1287-1291 (1952)
63. GRAUMANN, W.:
Mikroskopische Anatomie der männlichen Brustdrüse.
1. Kindheit und Pubertät.
Z.mikr.-anat. Forsch. 58, 358-380 (1952)
64. GRAUMANN, W.:
Mikroskopische Anatomie der männlichen Brustdrüse.
2. Mannesalter und Senium.
Z.mikr.-anat. Forsch. 59, 523-557 (1953)
65. GROSS, G.W.:
Gynäkomastie infolge Orchitis bei lepromatöser Lepra.
Dtsch. med. Wschr. 81, 202 (1956)
66. GRUBER, G.B.:
Sul problema della intumescencia mammae dolorosa
virilis.
Arch.Vecchi anat.pat. (Firenze) 16, 1-5 (1951)
67. GRÜNBERGER, V.:
Hormonal bedingte Störungen der Brustdrüse.
Wien.med.Wschr. 110, 47-50 (1960)

68. GUINET, P.u.a.:
Une observation de corticosurrénalome malin avec gynécomastie.
Ann. Endocr. 17, 69-82 (1956)
69. GUSNAR, K., v.:
Histologische Untersuchungen als Grundlage zur Erklärung einer pathologischen Veränderung der Mamma.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 153, 253-281 (1928)
70. Gynecomastia in chronic Renal Failure.
Brit.med.J. 1, 398 (1969)
71. HALL, P.F.:
Gynecomastia.
Sidney 1959.
72. HARDY, J.D.:
Gynecomastia associated with lung cancer.
Amer.J.med. Sci. 30, 1462-1465 (1960)
73. HAURI, D. und E.ZINGG:
Mamillenbestrahlung bei Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms.
Schweiz.med.Wschr. 101, 571-572 (1971)
74. HEDINGER, CH.:
Zur Pathologie der Hämochromatose. Hämochromatose als Syndrom.
Helv.med. Acta. Suppl.32 zu 20, Fasc.3 (1953)
75. HEIDRICH, L., E. FELS und E. MATHIAS:
Testikuläres Chorionepitheliom mit Gynäkomastie und mit einigen Schwangerschaftserscheinungen.
Bruns' Beitr.klin.Chir. 150, 349-384 (1930)
76. HENDRICKSON, D.A. and W.R. ANDERSON:
Diethylstilbestrol Therapy. Gynecomastia.
Amer.J.med. Sci. 213, 468 (1970)
77. HENNIG, E.:
Über heterosexuelle Umstimmung bei einem Mann mit Nebennierenrindentumor.
Z.ges.inn.Med. 21/22, 358-360 (1948)
78. HERRMANN, W.L., F. BUCKNER and A. BUSKIN:
Interstitial cell tumor of the testis with gynecomastia.
J.clin. endocr. 18, 834-842 (1958)
79. HERZENBERG, H.:
Beiträge zur Lehre von der Gynäkomastie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehung zum Chorionepitheliom beim Manne.
Virchows Arch.path.Anat. 263, 781-799 (1927)

80. HIBBS, R.E.:
Gynecomastia associated with Vitamin Deficiency Disease.
Amer.J.med.Sci. 213, 176-177 (1947)
81. HIGGINS, G.A., E.W. BROWNLEE and F.A.MANTZ, jr.:
Feminizing tumors of the adrenal cortex.
Amer.Surg. 22, 56-79 (1956)
82. HUNT, V.C. and J.W.BUDD:
Gynecomastia associated with interstitial cell tumor of the testicle.
J.Urol. 42, 1242-1249 (1939)
83. HURXTHAL, L.M. and N.MUSULIN:
Gynecomastia. A case associated with mixed tumor of renal origin.
Lahey clin. Bull. 4, 38-44 (1944)
84.
Is there a true male climacteric?
Amer.J.med.Sci. 155, 1427 (1954)
85. JÄÄSKELÄINEN, V.:
On tumors of the male breast, survey of material operated on in Finland.
Ann.med.exp.Fenn. 29, (suppl.4) 1-115 (1951)
86. JACOBS, E.C.:
Gynecomastia following severe starvation.
Ann.intern. Med. 28, 792-797 (1948)
87. JUNG, F.T. and A.L. SHAFTON:
The mammary gland in the normal adolescent male.
Proc.Soc.exp.Biol. 33, 455-458 (1935/36)
88. KANTHER, R.:
Mamma-Karzinom nach dystrophischer Gynäkomastie.
Med.Welt 14, 766-767 (1962)
89. KARK, R.M., G.R.MOREY and C.R.PAYNTER:
Re-feeding gynecomastia in cirrhosis of liver, clinical observation.
Amer.J.med.Sci. 222, 154-161 (1951)
90. KARSNER, H.T.:
Gynecomastia.
Amer.J.Path. 22, 235-315 (1946)
91. KESSEL, F., v. u.a.:
Surgical treatment of Gynecomastia: An analysis of 275 cases.
Ann.Surg. 157, 142-151 (1963)

92. KLATSKIN, G., W.T.SALTER and F.D.HUMM:
Gynecomastia due to malnutrition. 1. Clinical studies.
Amer.J. med. Sci. 213, 19-30 (1947)
93. KLINEFELTER, H.F., E.C.REIFENSTEIN and F.ALBRIGHT:
Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis
without A-leydigism and increased excretion of follicle-
stimulating hormone.
J.clin.Endocr.2, 615-627 (1942)
94. KOCH, W.:
Zur Häufung der Gynäkomastie.
Klin.Wschr. 13/14, 221 (1948)
95. KRÜCKEMEYER, K.:
Dysplasien des Drüsenepithels bei Fibrosis mammae
virilis.
Münch.med.Wschr. 48, 2798-2801 (1968)
96. KUHNKE, I.:
Über Ursachen und therapeutische Beeinflußbarkeit
der Gynäkomastie.
Dtsch.med.Wschr. 42, 1260-1263 (1949)
97. KUHNERT, J.:
Die Wirkung hoher Dosen örtlich verabreichten Follikel-
hormons auf die männliche Brustdrüse und das endocrine
System.
Frankfurt.Z.Path. 62, 373-383 (1951)
98. LABHART, A.:
Klinik der inneren Sekretion.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1971.
99. LARSSON, O., C.M.SUNDBOM and B.ASTEDT:
Gynecomastia and Diseases of the Thyroid.
Acta endocr. (Kbh.) 44, 133-138 (1963)
100. LAWRENCE, R.D.:
Gynecomastia produced by Desoxycorticosterone
Acetate (DOCA).
Brit.med.J. 1, 12 (1943)
101. LEMAIRE, A. et C.THERET:
Cortico-Surrénalome Gynécomastiant avec Récidive.
Étude Anatomico-Pathologique et histochimique. Sem.
Hôp. Paris 8, 289-302 (1960)
102. LEWINN, E.B.:
Gynecomastia during digitalis therapy.
New Engl. J.Med. 248, 316-320 (1953)

103. LINDSAY, R.M. u.a.:
Gynecomastia in chronic Renal Failure.
Brit.med.J. 4, 779-780 (1967)
104. LISSER, H.:
A case of Adrenal Cortical Tumor in an Adult Male
causing Gynecomastia and Lactation.
Endocrinology 20, 567-569 (1936)
105. LJUNDBERG, T.:
Hereditary Gynecomastia.
Acta med.scand. 168, 371-379 (1960)
106. LLOYD, CH.W. and R.H.WILLIAMS:
Endocrine changes associated with Laennec's cirrhosis
of the liver.
Amer.J.med. 4, 315-350 (1947)
107. LÖER, H.-U.:
Hormonelle Probleme der Gynäkomastie.
Med.Diss.Düsseldorf 1960
108. MAC CULLAGH, E.P. and H.R. ROSSMILLER:
Methyltestosterone. 1.: Androgenic Effects on the
Production of Gynecomastia and Oligospermia.
J.clin.Endocr. 1, 496-502 (1941)
109. MAC CULLAGH, E.P., J.G. ALIVISATOS and G.A.SCHAFFENBURG:
Pituitary Tumor with gynecomastia and Lactation.
J.clin.Endocr. 16, 397-405 (1956)
110. MADDOCK, W.O. and W.O.NELSON:
Effects of Chorionic Gonadotropin in Adult Men:
Increased Estrogen and 17-Ketosteroid Excretion,
Gynecomastia, Leydig Cell Stimulation and Seminiferous
Tubule Damage.
J.clin.Endocr. 12, 985-1007 (1952)
111. MAIER, E.:
Die physiologische Brustdrüsenschwellung des Jugend-
lichen.
Münch.Med.Wschr. 97, 522-524 (1955)
112. MARTIN, F.J.R. and A.B.G.GARDEN:
Gynecomastia in Chorion Epithelioma. Estrogen Levels
and Probable Pathogenesis.
Acta endocr. 43, 203-212 (1963)
113. MAYERS, M.M.:
Interstitial Cell Tumors of the Testicle; Report of
three Cases.
J.Urol. 68, 834-844 (1952)

114. MEDRAS, K.u.a.:
Interstitialioma testis feminisans.
Zbl.allg.Path. path.Anat.111, 501-508 (1968)
115. MENVILLE, J.G.:
Gynecomastia.
Arch.Surg. 26, 1054-1083 (1933)
116. MEYER-LAACK, H.:
Männliche Mammakarzinome und ihre Beziehung zur
Gynäkomastie.
Strahlentherapie 87, 67-76 (1952)
117. MITHOEFER, J. and W.B.BEAN:
Gynecomastia in cirrhosis of the liver.
Surgery 25, 911-915 (1949)
118. MOEHLIG, R.G.:
Pituitary Tumor associated with gynecomastia.
Endocrinology 13, 529-532 (1929)
119. MORGUTTI, L.:
Histologische Veränderungen der männlichen Brust-
drüse durch Östrogen und Androgen.
Tumori 36, 221-227 (1950)
120. MOSZKOWICZ, L.:
Mastopathie der männlichen Brustdrüse.
Langenbecks Arch. klin.Chir. 148, 553-591 (1927)
121. MUIR, E.:
Gynecomastia.
Brit.med.J. 1, 234 (1947)
122. NIESCHLAG, E. und M.ROHR:
Gynäkomastie und Potenzverlust als Leitsymptom
bei 4 Fällen von Leydig-Zell-Tumor.
Therapiewoche 51, 3351-3356 (1970)
123. NORDMANN, M.:
Fibrosis mammae virilis.
Klin.Wschr. 13/14, 220-221 (1948)
124. NOWAKOWSKI, H. und H.SCHMIDT:
Die Hodenveränderungen beim alternden Mann und
deren klinische Bedeutung.
Schweiz.med.Wschr. 46, 1204-1211 (1959)
125. NYDICK, M. u.a.:
Gynecomastia in adolescent boys.
J.Amer.med.Ass.178, 449-454 (1961)

126. OMENN, G.S. and E.W. WILKINS:
Hormone Syndromes associated with Bronchogenic Carcinoma.
The J. thorac.cardiovasc.Surg. 6, 877-881 (1970)
127. OSTERGAARD, E.:
Feminizing Tumor of the Testis.
J.clin.Endocr. 7, 438-445 (1947)
128. OVERZIER, C.:
Gynäkomastie bei paradoxer Fettsucht - ein Beitrag zum Gynäkomastie-Problem.
Ärztl.Wschr. 1/2, 4-10 (1949)
129. PAULA,
Gynäkomastie und Lebercirrhose.
Dtsch.Arch.klin.Med. 83, (1930)
130. FAYSON, B.A. and R.ROSH:
Carcinoma and other neoplasms of the male breast.
Radiology 52, 220-229 (1949)
131. PETER, L. und K.LÖBNER:
Häufigkeitswandel der Gynäkomastie.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 110, 428-432 (1967)
132. PLICHET, A.:
La Gynécomastie consécutive a un traitement digitalique.
Presse.med. 61, 784-785 (1955)
133. POSTERNAK, F.:
Gynécomastie et cancer bronchique: syndrome paraneoplasique ou non?
Schweiz. med.Wschr. 100, 501-506 (1970)
134. PRATT, J.P.:
Personal note on methyltestosterone in hypogonadism.
J. clin. Endocr. 2, 460-464 (1942)
135. FROUJY, M.:
Gynecomastia with pigmentation in a four year old male following stilbestrol exposure.
Zbl.Haut- u.Geschl.-Kr. 85, 196 (1953)
136. RALEIGH, G.W. and H.F. PHILIPSBORN, jr.:
Addison's Disease with partial absence of adrenal cortex and Gynecomastia.
Arch.Path. 37, 213-215 (1944)
137. RITSCHEL, E. und B.S. SCHULTZE-JENA:
Über das vermehrte Auftreten der Fibrosis mammae virilis (sog.Gynäkomastie) in der Nachkriegszeit.
Frankfurt.Z.Path. 61, 476-485 (1950)

138. ROHOLM, K. and G.TEILUM:
Feminizing Tumors of the Suprarenal Cortex, with
Description of a Case.
Acta med.scand. 111, 190-211 (1942)
139. ROSEWATER, S., G.GWINUP and G.J.HAMWI:
Familial gynecomastia.
Ann.intern.Med. 63, 377-385 (1965)
140. RUHRMANN, H.:
Gynäkomastie nach Applikation von Herzglykosiden.
Endokrinologie 33, 38-45 (1956)
141. RUPP, J.A. u.a.:
Hormone excretion in liver disease and in gynecomastia.
J.clin.Endocr. 11, 688-699 (1951)
142. SAAR, G.v.:
Über Zystadenoma mammae und Mastitis chronica cystica.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 84, 223-279 (1907)
143. SALTER, W.T., G.KLATSKIN and F.D.HUMM:
Gynecomastia due to Malnutrition. 2.Endocrine Studies.
Amer.J.med.Sci. 213, 31-36 (1947)
144. SAVITZKI, S.L.:
Case of Gynecomastia. St.Louis Med.Surg.J. 66, 118 (1894)
145. SCHARSACH, F.:
Beitrag zur Frage der Gynäkomastie.
Z.ärztl.Fortbild. 47, 262-268 (1953)
146. SCHMITT, G.W., J. SHEHADEH and C.T. SAWIN:
Transient gynecomastia in chronic renal failure during
chronic intermittend hemodialysis.
Ann. intern.Med. 69, 73-79 (1968)
147. SCHULTZE-JENA, B.S.:
Über die Veränderungen der männlichen Brustdrüse nach
Behandlung mit östrogenen Substanzen.
Neue med.Welt 23, 854-855 (1950)
148. SCHWARTZ, I.S. and S.L. WILENS:
The Formation of Acinar Tissue in Gynecomastia.
Amer.J.Path. 43, 797-807 (1963)
149. SEMB, C.:
Fibroadenomatosis Cystica Mammarum.
Acta chir.scand. 64, (Suppl.10) (1928)
150. SILVESTRINI, R.:
La reviviscenza mammaria nell'uomo affetto da
cirrosi del Laennec.
Riforma med. (Napoli) 13, 701-704 (1926)

151. SIMPSON, S.L. and C.A.JOLL:
Feminization in a Male Adult with Carcinoma of
the Adrenal Cortex.
Endocrinology 22, 595-604 (1938)
152. SIRTORI, C. and U.VERONESI:
Gynecomastia. A Review of 218 Cases.
Cancer 10, 645-654 (1957)
153. SPANCUS, W.H. and G.S. GRANT:
Gynecomastia.
J.clin.Endocr. 7, 586-601 (1947)
154. SPENCE, A.W.:
The Male Climacteric: Is it an Entity?
Brit.med.J. 12, 1353-1355 (1954)
155. STARR, P.:
Gynecomastia during hyperthyroidism.
Amer.J.med.Sci. 104, 1988 (1935)
156. STIEDA, H.:
Beitrag zur histologischen Kenntnis der sog.Gynäkomastie.
Bruns'Beitr.klin.Chir. 14, 179-198 (1895)
157. STOKES, J.F.:
Unexpected Gynecomastia.
Lancet 3, 911-913 (1962)
158. TEILUM, G.:
Estrogen-producing Sertoli cell tumors of human
testis and ovary; homologous ovarian and testicular
tumors.
J.clin.Endocr. 9, 301-318 (1949)
159. THÖLEN, H.:
Das embryonale und postnatale Verhalten der männlichen
Brustdrüse beim Menschen. 1. Das Mammaorgan beim Embryo
und Säugling.
Acta anat. (Basel) 8, 201-235 (1949)
160. THORSRUD, G.:
Breast tumors in men.
Acta path.scand. 27, 142-151 (1950)
161. TOYOSI, J.O. and H. SCHIRREN:
Gynäkomastie nach Östrogengaben bei Akne juvenilis.
Andrologie 2, 41-44 (1970)
162. TREVES, N.:
Gynecomastia.
Cancer 6, 1083-1102 (1958)

163. VAGUE, J.u.a.:
Les gynécomasties familiales.
Ann.Endocr. (Paris) 26, 129-136 (1965)
164. WÄTJEN, J.:
Über die Gynäkomastie und ihr gehäuftes Auftreten
in den Nachkriegsjahren.
Z.ges.inn.Med. 21/22, 635-642 (1948)
165. WALLACH, E.E. and C.R. GARCIA:
Familial gynecomastia without hypogonadism:
a report of three cases in one family.
J.clin.Endocr. 22, 1201-1206 (1962)
166. WALLACH, ST. u.a.:
Adrenocortical Carcinoma with Gynecomastia.
J.clin.Endocr. 17, 945-958 (1957)
167. WEBSTER, G.V.:
Gynecomastia in the Navy.
Milit.Surg. 92, 375-379 (1944)
168. WEITZ, G.:
Über die BrustdrüSENSCHWELLUNG beim Manne.
Dtsch.med.Wschr. 19, 643-646 (1950)
169. WHEELER, C.E. u.a.:
Gynecomastia: A review and analysis of 160 cases.
Ann.intern.Med. 40, 985-1004 (1954)
170. WOODHAM, C.W.B.:
Hyperplasia of the Male Breast accompanying malignant
disease of the Testis treated by x-Rays.
Lancet 235, 307-308 (1938)
171. ZINGG, E. und F.HEINZEL:
Verhütung der Gynäkomastie beim hormonbehandelten
Prostatacarcinom-Patienten durch Röntgenbestrahlung
der Mamilla (Mamma virilis).
Urologe 7, 96-97 (1968)

Für die Überlassung des Themas und das hilfreiche Interesse an den mikroskopischen Untersuchungen und bei der Zusammenstellung der Ergebnisse sei Herrn Professor Dr. R. Bässler vielmals gedankt.

Für Beratungen in statistischen Fragen sei Herrn Dr.G. Weyer vom Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik (Dir.: Professor Dr.Dr.Koller) vielmals gedankt.

Lebenslauf

Am 10. Juli 1944 wurde ich als Tochter des Arztes Dr.med. Hans Weissenborn und seiner Ehefrau, der Fachärztin für innere Medizin, Dr.med. Ursula Weissenborn, geb. Pöhlmann, in Schwerin geboren.

Mein Vater fiel 1944 in Rumänien. 1950 wurde ich in Schwerin eingeschult. Ich besuchte die dortige Grundschule bis 1953. In diesem Jahr zogen wir nach Stralsund, wo ich bis 1957 die Grundschule besuchte. 1957 zogen wir nach Berlin-Ost. Dort starb 1958 meine Mutter. Mit meiner Großmutter verließ ich 1959 Ost-Berlin, wo ich zu diesem Zeitpunkt die 8. Klasse der Grundschule besuchte. Im gleichen Jahr wurde ich in die Quarta des Städtischen Neusprachlichen Mädchen-Gymnasiums in Schwerte an der Ruhr eingeschult. Am 15.2.1966 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Im SS 1966 begann ich mit dem Studium der Kunstgeschichte in Frankfurt/Main. Zum SS 1967 versuchte ich, eine Zulassung zum Studium der Medizin zu erhalten. Nach zwei Wartesemestern konnte ich das Medizinstudium zum SS 1968 in Mainz beginnen.

Meinen Krankenpflagedienst leistete ich in der Zeit vom 20.3.1967 - 17.4.1967 und vom 1.3.1968 - 31.3.1968 im Städt.Krankenhaus Frankfurt-Höchst. In Mainz legte ich am 28.3.1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 7.10.1970 die ärztliche Vorprüfung ab. Ich befinde mich jetzt in meiner klinischen Ausbildung.

